

EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

A.v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE

Bern

Zürich

Genève

Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG · BASEL 10

SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. III - Fasc. 6

15. VI. 1947

Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

- | | | | |
|--|-----|---|-----|
| M. DUBUISSON: Les conceptions actuelles de la contraction musculaire | 213 | F. PROHASKA: Neuere Anschauungen über die Meteorologie und Klimatologie des Föhns | 232 |
| F. E. LEHMANN: Chemische Beeinflussung der Zellteilung | 223 | | |

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief reports

- | | | | |
|---|-----|---|-----|
| P. GÖTZ: Eine Absorptionsschicht der hohen Atmosphäre? | 238 | fatigue et de la contracture par le monobromacétate de soude | 241 |
| R. A. BOISSONNAS: Séparation chromatographique de sucres méthylés isomères | 238 | R. JEENER: Sur le rôle des groupes thiol dans la coagulation du plasma sanguin | 243 |
| SAINT PRIEST, SAUTREAU, MUXART, P. et R. DAUDEL: Mise en évidence d'une réaction d'échange de brome entre le brome libre et le tétrabromure de sélénium | 239 | A. LUTZ: Sur la synthèse de l'aneurine par le bacille tuberculeux | 244 |
| J. W. BREITENBACH: Zur Kenntnis der Vernetzungspolymerisation | 239 | B. v. BERDE: Aufhebung der Thyrothyrin-A-Sekretion der Schilddrüse durch Fütterung mit Methylthiouracil | 245 |
| G. BOEHM: Über eine rotfluoreszierende, als Porphyrin anzusehende Substanz in den Augen von <i>Hirudo medicinalis</i> | 241 | G. INDUNI: Über eine neue Präparationsmethode für elektronenmikroskopische Untersuchungen | 247 |
| J. JACOB: Etude électrophorétique des variations de composition d'extraits musculaires de Lapin sous l'influence de la | | CH. WUNDERLY: Eine Methode zur Bestimmung des Endpunktes der Sol-Gel-Umwandlung bei der Plasmagerinnung | 247 |

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

- | | | | |
|---|-----|---|-----|
| Organic Chemistry. By Louis F. Fieser and Mary Fieser (D. C. Heath & Co., Boston 1944) (Ref. E. Schlittler) . | 248 | Nuclear Physics Tables and an Introduction to Nuclear Physics. By J. Mattauch and S. Flügge (Interscience Publishers, Inc., New York 1946) (Ref. E. Miescher) | 249 |
| Kommentar zur Pharmacopœa Helvetica, Editio quinta (Schweizerischer Apothekerverein 1947) (Ref. P. Speiser) | 249 | | |

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

- Notizen zur Geschichte der Sphygmographie - Tagung der Chemiedozenten in Heidelberg vom 15. bis 18. April 1947 - Die Biologische Station in Lunz - VICTOR MORITZ GOLDSCHMIDT (1888-1947) - Congresses 250/256

«Experientia» publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications*;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch *Besprechung neuerschienener Bücher*, durch *Referate über Kongresse und Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstrasse 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5×21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ Seite Fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstrasse 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: $\frac{1}{4}$ pag. fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ pag. fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstrasse 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5×21 cm without cover free of charge.

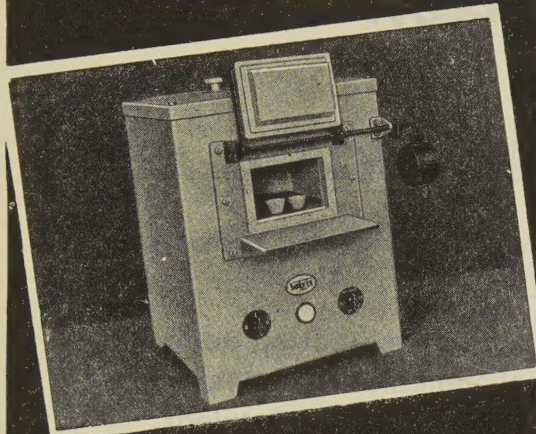
For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstrasse 15, phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

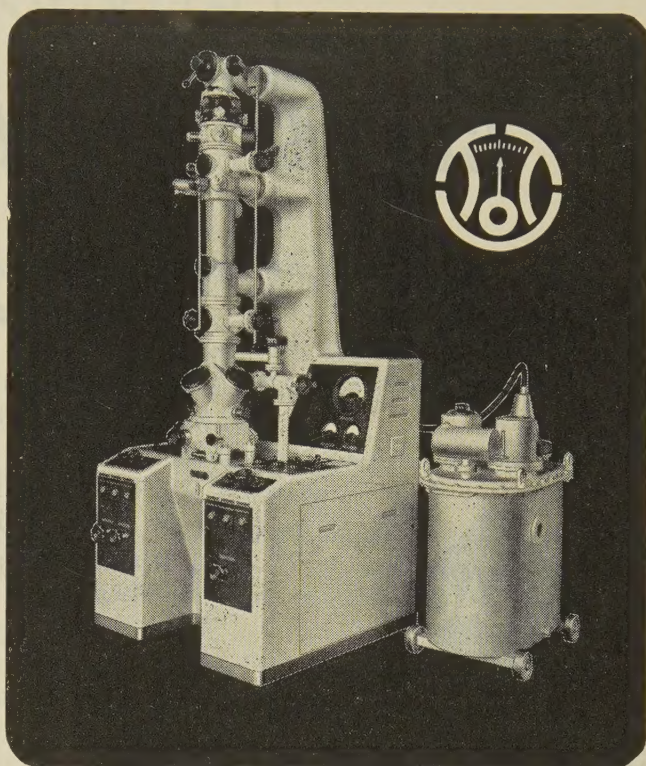
Salvis



ELEKTRISCHE WÄRMERGEÄTE
FÜR LABORATORIEN

SALVIS AG. LUZERN
FABRIK ELEKTR. APPARATE

ELEKTRONENMIKROSKOP



Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

FLOWRATOR (ROTAMETER) DURCHFLUSSMESSER

« FISCHER AND PORTER CO » U.S.A.

für sämtliche Flüssigkeiten und Gase. In allen
gewünschten Werkstoffen für Säuren, Laugen,
Lösungsmittel, Öle usw.

Weltpatente für viskositätsunempfindliche In-
strumente

Hochdruckinstrumente bis 800 atü

Registrierung

Fernregistrierung

Totalisierung

Ventilsteuerungen (vom FLOWRATOR aus)

Dampfmengenmesser

Chargen-FLOWRATOR für vollautomatische Chargenabmessung

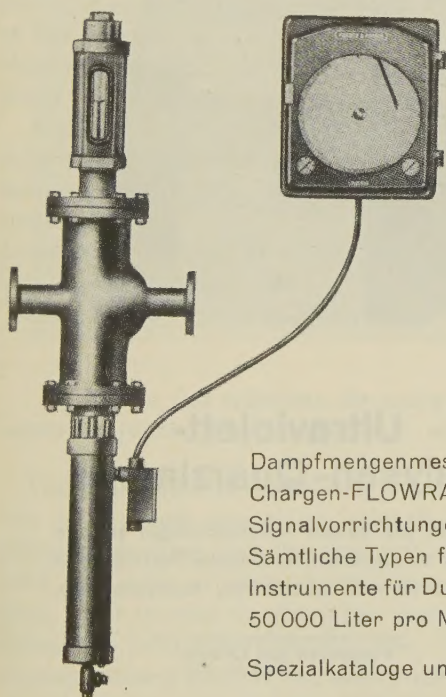
Signalvorrichtungen für Durchfluß-Überwachung

Sämtliche Typen für Laboratorium und Betrieb, wobei die kleinsten
Instrumente für Durchflüsse von 5 Tropfen pro Minute, die größten für
50 000 Liter pro Minute gebaut werden.

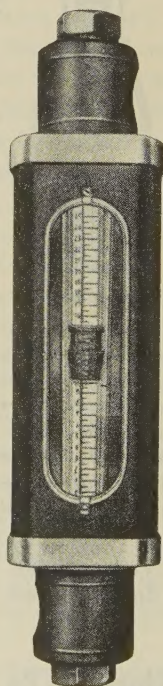
Spezialkataloge und Preisofferten durch die Generalvertretung

DR. ING. HANS MÜLLER, ZÜRICH

Theaterstraße 20, Tel. (051) 32 42 40



Typ: «RATOLINE» mit
Fernregistrierung (Druck-
instrument)



Typ: Master-E-735,
Normalinstrument

CHARBON- CILAG

Tabletten

CHARBON-CILAG

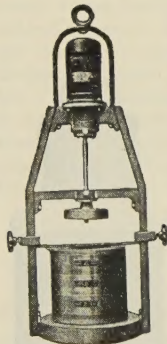
nun auch in Tablettenform im Handel, zeigt einwandfreie Wirkung bei

Durchfällen aller Art, speziell Sommerdiarrhöe, alimentären Intoxikationen, bazillärer Dysenterie und Flatulenz.

20, 50, 250 und 1000 Tabletten zu 0,7 g.
Daneben das aromatische Granulat.



SCHAFFHAUSEN



Kleinlabortype IV Br

Electro-Vibration-Siebmaschine

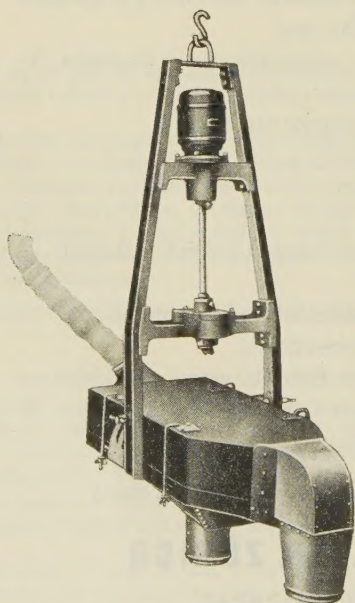
ist das neuzeitliche, bestbewährte Vibrations-Hängesieb von hoher Leistung und geringem Platzbedarf. Wird in allen Größen von 100 bis 1000 mm Ø geliefert.

Ia Referenzen in chemischer und pharmazeutischer Industrie, Laboratorien-Prüfstellen der Nahrungs- und Genußmittel usw.

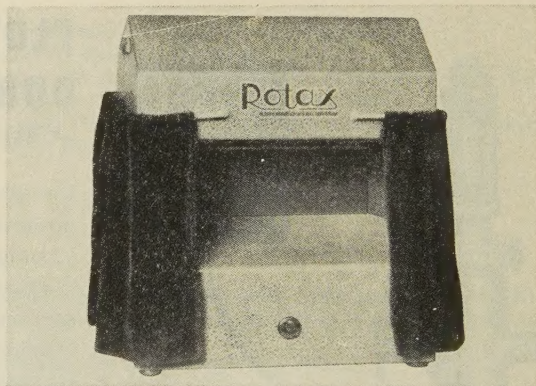
Verlangen Sie Spezialprospekt Nr. 66.

Storror & Co.
Zürich

Florastraße 1
Tel. (051) 32 77 22



Type II mit staubdichtem Siebkasten für kontinuierliche Absiebung



Ultraviolett-Analysen-Quarzlampe

für rasche und genaue Untersuchungen auf den Gebieten der Lebensmittelkontrolle, Textilfärberei, Gerberei, Gummi, Lackfarben, Edelsteine etc.

Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Freiestraße 12

Telephon (031) 2 45 97

Les conceptions actuelles de la contraction musculaire

Par M. DUBUISSON, Liège¹

Des progrès importants ont été faits, depuis quelques années, dans la connaissance des protéines musculaires (isolement, composition, électrophorèse, réactions enzymatiques). Il en est résulté d'assez nombreuses discussions sur le mécanisme possible de la contraction. Malheureusement, comme on le constate trop souvent lorsqu'un fait nouveau est révélé brusquement à l'attention des chercheurs, on a tendance à ramener à lui tout l'intérêt du problème, négligeant de tenir compte de données certaines, dont l'ancienneté ne supprime pas nécessairement la valeur.

Dans un domaine aussi complexe que celui de la contraction musculaire, qui a donné naissance déjà à un nombre si élevé de travaux et fait mettre en œuvre des techniques si délicates, toute acquisition doit occuper la juste place qui lui revient, même si elle apparaît temporairement irrélative aux faits établis antérieurement. C'est que, trop souvent, on ignore jusqu'à quel point les propriétés de substances isolées du muscle, et étudiées *in vitro*, sont *transposables in vivo* et *in situ* et ceci complique la tâche des chercheurs et leur impose une grande circonspection dans les conclusions *physiologiques* qu'ils seraient tentés de formuler.

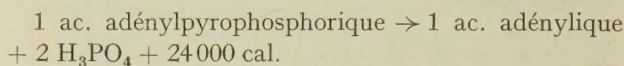
Avec la prudence qui s'impose devant l'ampleur d'un tel problème, il n'est pas inutile cependant de tenter de temps en temps d'en rassembler tous les éléments essentiels, ne fût-ce que pour mieux faire apparaître les points qui pourraient être livrés tout de suite à de nouvelles investigations.

C'est dans cet esprit que nous avons écrit cet article.

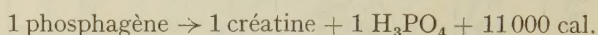
I. - Les relations chronologiques entre les processus chimiques et le mécanisme

Trois métabolismes essentiels caractérisent l'activité de la cellule musculaire: celui de l'acide adénylpyrophosphorique (ou adénosinetriphosphate, A.T.P.), celui de l'acide créatine-phosphorique (ou phosphagène, P.C.) et celui du glycogène. Sous l'influence de ferments (adénosinetriphosphatase et adénosinediphosphatase), l'A.T.P. est susceptible de s'hydrolyser, d'abord en acide adénosinediphosphorique (A.D.P.),

puis en acide adénylique (ou adénosinemonophosphate: A.M.P.):

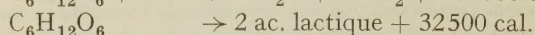
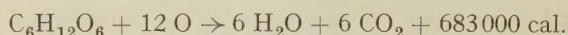


Sous l'influence de l'acide adénylique, libéré par l'hydrolyse de l'A.T.P. et agissant comme coferment, le phosphagène peut se scinder en créatine et en acide phosphorique:



On voit combien ces liaisons phosphorées sont riches en énergie *immédiatement disponible*.

Quant au glycogène, la dégradation se fait avec production de H₂O et de CO₂ en présence de quantités suffisantes d'oxygène, ou d'acide lactique en anaérobiose.



La dégradation du glycose est toujours graduelle et comporte un nombre important d'étapes intermédiaires qui sont aujourd'hui assez bien connues¹.

Les méthodes d'investigation chimiques sont impuissantes à nous renseigner sur les relations chronologiques exactes entre ces divers processus chimiques et les manifestations mécaniques de la contraction, qui sont trop rapides. C'est la raison pour laquelle les décompositions transitoires de l'A.T.P. et du P.C. ont longtemps échappé aux chercheurs. La formation d'acide lactique fut la première réaction établie avec certitude, parce qu'elle était la plus aisée à mettre en évidence, et l'on a considéré pendant longtemps que c'était elle qui fournissait l'énergie de la contraction. Dans la suite, on pouvait prévoir que l'hydrolyse de l'A.T.P. devait *précéder* celle du P.C., puisque la décomposition de cette dernière substance s'effectue par l'intervention de l'acide adénylique, provenant de l'hydrolyse de la première et l'étude, *in vitro*, des relations existant entre ces trois métabolismes permettait de prévoir que l'hydrolyse de l'A.T.P. et du P.C. devaient être relativement précoces dans le cycle de la contraction.

Des méthodes physiques sont venues en aide. On a réussi à enregistrer photographiquement, au cours

¹ Laboratoire de biologie générale, Faculté des sciences, Université de Liège.

¹ Voir MEYERHOF, A Symposium on Respiratory Enzymes. Madison 1942.

d'une secousse ou d'un bref tétanos, des variations de transparence, de contraction de volume, d'impédance, de thermogénèse, de p_H , de biréfringence, etc.¹. Chacune de ces méthodes a donné des résultats fort intéressants; mais, dans la plupart des cas, les variations constatées n'ont pas, avec certitude, pu être mises en relation avec des processus chimiques définis. La méthode dont les résultats paraissent, à ce point de vue, les plus interprétables, est celle qui consiste à mesurer des variations de p_H pendant l'activité du muscle, au moyen de l'électrode de verre (DUBUISSON²). Ont été ainsi mises en évidence:

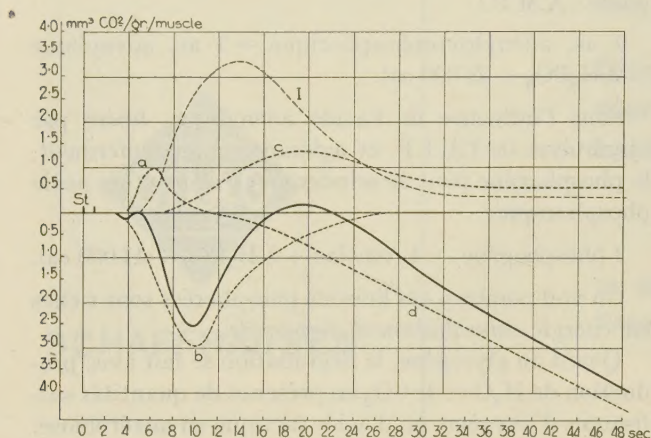


Fig. 1. En trait plein: changements de p_H dans le muscle lisse de l'estomac de Grenouille, après une stimulation de 1 seconde; en traits interrompus, les quatre phases élémentaires *a*, *b*, *c*, *d*, dont la somme algébrique reproduit la courbe en trait plein. *I* mécanogramme isométrique. (D'après DUBUISSON, J. Physiol. 94, 461 [1939].)

1° Une forte acidification (phase *b*), dont le maximum se situe dans la phase ascendante du mécanogramme, et qui n'est pas modifiée si l'on empêche la formation d'acide lactique par une intoxication préalable du muscle par les acides monohalogénés. Cette phase *b* est très vraisemblablement due à l'hydrolyse de l'A.T.P.

2° Une alcalinisation (phase *c*), qui commence seulement lorsque le raccourcissement musculaire est déjà déclenché et dont le maximum est atteint dans la décontraction musculaire. Cette phase peut être attribuée, avec certitude, à l'hydrolyse du P.C.

3° Une acidification tardive (phase *d*), correspondant à la production d'acide lactique et qui se poursuivra longtemps encore après la fin du phénomène mécanique.

L'hydrolyse de l'A.T.P. et celle du P.C. seraient ainsi deux processus chimiques qui se succèdent très rapidement, le maximum du premier se situant dans la phase ascendante du mécanogramme, le maximum du second, dans la phase descendante. La production

d'acide lactique, au contraire, est un phénomène retardé qui se poursuit longtemps encore après la fin d'une contraction, ce qu'avaient déjà pu montrer les biochimistes.

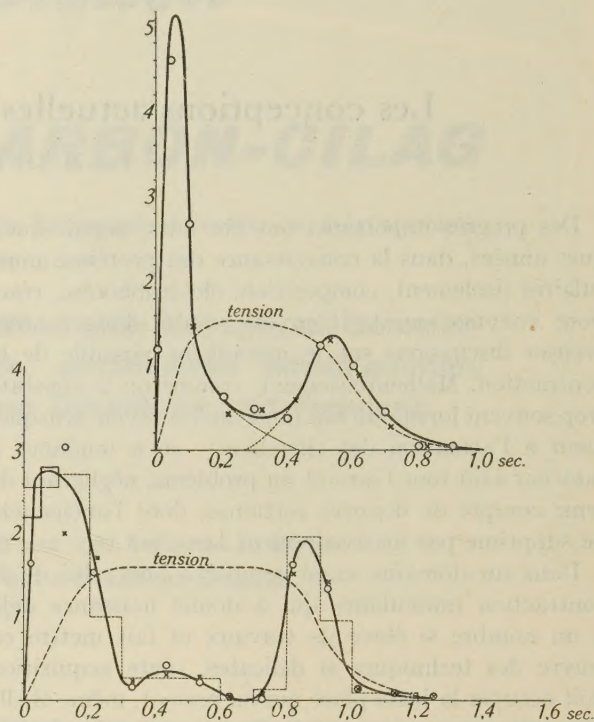


Fig. 2. Au dessus, thermogramme d'une secousse simple de sartorius de Grenouille, à 0° C. Au dessous, thermogramme d'un tétanos de 0,2 sec. de sartorius de Grenouille, à 0° C. (D'après HARTREE, J. Physiol. 72, 1 [1931].)

Les thermogrammes obtenus par HILL et HARTREE sont, dans l'ensemble, conformes à ces conclusions. La connaissance des variations de la concentration en H^+ permet d'ailleurs de «calculer» la thermogénèse (en admettant que l'activité de contraction soit bien due à l'hydrolyse de l'A.T.P.). On arrive ainsi (muscle lisse) au diagramme de la figure 3. Si l'on compare cette figure à celles publiées par HARTREE (muscle strié), la ressemblance est satisfaisante, surtout si l'on tient compte de ce que la chaleur de relaxation figurant dans les thermogrammes est moindre lorsque le muscle effectue un travail et qu'elle représente vraisemblablement une partie de l'énergie potentielle restituée à la décontraction (HARTREE¹).

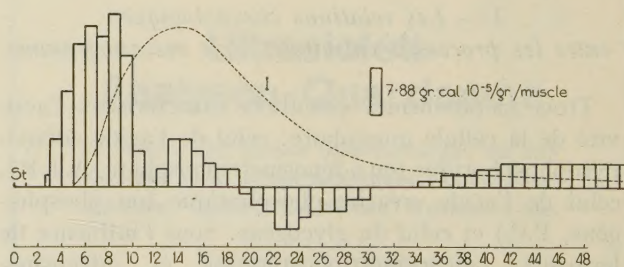


Fig. 3. Production de chaleur, dans le muscle lisse d'estomac de la Grenouille, calculée d'après les courbes de variations du p_H . Temps de la stimulation: 1 seconde. *I* mécanogramme isométrique. (D'après DUBUISSON, J. Physiol. 94, 461 [1939].)

¹ W. HARTREE, J. Physiol. 72, 1 (1931).

¹ La bibliographie de ces questions est déjà très abondante (voir A. VON MURALT, Ergebn. Physiol. 37, 406 (1935), et M. DUBUISSON, Ann. Physiol. 15, 443 (1939).

² M. DUBUISSON, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 35, 609 (1937); J. Physiol. 90, p. 6 (1937); Pflüg. Arch. 239, 314 et 776 (1937); J. Physiol. 94, 461 (1939); Arch. intern. Physiol. 50, 203 (1940).

L'enregistrement des variations d'impédance, au cours de la contraction isométrique¹, fournit un argument de plus en faveur de la concomitance du métabolisme du phosphagène et de la décontraction. Dans la phase qui correspond à la diminution de tension du muscle, se produit en effet une augmentation d'impédance (onde $+b_2$), qui a pu être mise en rapport avec l'hydrolyse du phosphagène².

II. — La machine contractile

Les portions contractiles des muscles sont anisotropes. On sait, aujourd'hui, que cette anisotropie est partiellement due à la différence d'indice de réfraction qui existe entre la substance principale des myofibrilles et le milieu qui la baigne (anisotropie relative), et partiellement à une orientation parallèle des micelles bacilliformes dont est constituée cette substance principale (anisotropie propre)³. La zone contractile est donc constituée de *molécules orientées*.

Quelles sont ces molécules?

Leur nature est essentiellement protidique. C'est en 1930 que EDSALL⁴ réussit à isoler, du muscle, une euglobuline (*la myosine* de WEBER-EDSALL) dont les solutions deviennent biréfringentes dans certaines conditions d'agitation (VON MURALT et EDSALL). Tout procédé mécanique capable d'orienter les micelles les unes par rapport aux autres est susceptible de faire apparaître cette biréfringence (écoulement de la solution, frottement le long d'une paroi, etc.). On avait donc affaire à des molécules très asymétriques qui devaient être celles-là mêmes qui, par leur orientation régulière, sont responsables de l'anisotropie des portions contractiles (disques Q) des myofibrilles.

La myosine n'est soluble que dans des solutions salines d'une certaine concentration (KCl 0,5 m). Au contact de l'eau, elle précipite. Si l'on force une solution de myosine à s'écouler à travers un tube capillaire et si l'on injecte cette fine colonne liquide dans de l'eau distillée, de façon à obliger les micelles à s'orienter — par frottement contre les parois du capillaire — les unes parallèlement aux autres, il se forme un «fil» (WEBER⁵) dont bon nombre de caractères rappellent ceux des myofibrilles musculaires.

Ces analogies entre les myofibrilles et les fils de myosine ont suscité beaucoup d'intérêt⁶, bien qu'elles

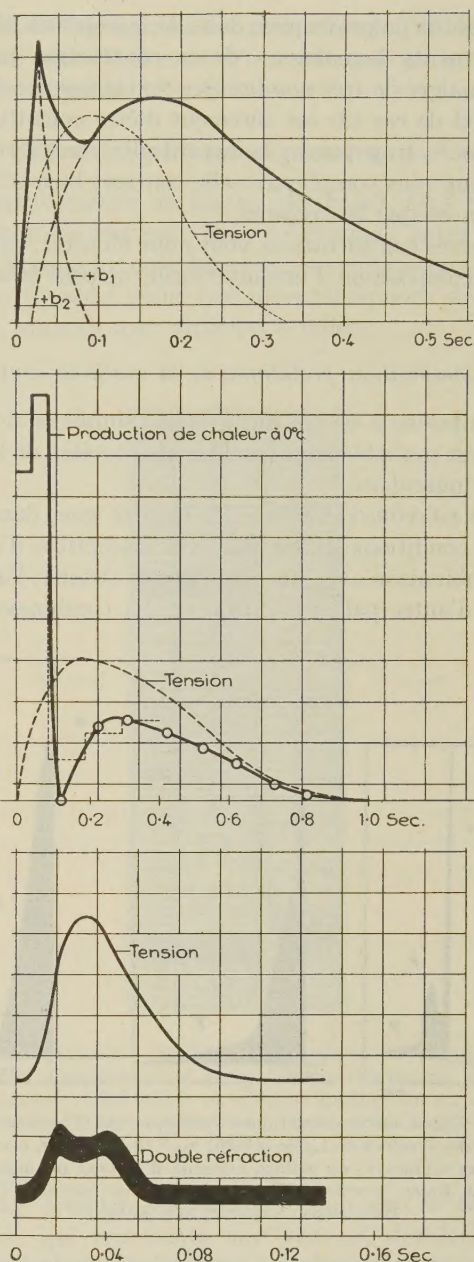


Fig. 4. Au dessus: En trait plein, changement d'impédance au cours de la contraction isométrique d'un sartorius de Grenouille; en traits interrompus, les deux phases élémentaires $+b_1$ et $+b_2$, dont la somme algébrique reproduit la courbe en trait plein. (D'après DUBUISSON, C. r. Soc. Biol. 122, 817 [1936].)

Au milieu, Production initiale de chaleur, sartorius de Grenouille. (D'après HARTREE, J. Physiol. 79, 492 [1933].)

Au dessous: Diminution de la biréfringence du sartorius de la Grenouille. (D'après VON MURALT, Pflüg. Arch. 230, 299 [1932].)

Les trois figures sont superposées de telle façon que les sommets des mécanogrammes coïncident. On voit que l'onde d'impédance $+b_1$, la production initiale de chaleur et une première diminution de biréfringence coïncident, dans le temps, avec la partie ascendante du mécanogramme; que l'onde $+b_2$, la chaleur de relaxation et la deuxième diminution de biréfringence se situent dans la portion descendante du mécanogramme.

n'aient pu être poussées bien loin; d'ailleurs, à côté de ces ressemblances, il existe d'importantes différences, récemment relevées par JACOB¹, et il n'a pas encore

¹ J. JACOB, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 92 et 100 (1945).

¹ M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 37, 35 (1933); 38, 460 et 468 (1934); 50, 203 (1940); J. Physiol. 89, 132 (1937).

² A. A. SUBKOV, dans un article écrit en langue russe et dont nous n'avons connaissance que par le résumé qui figure en fin d'article, affirme également que la décontraction du muscle est liée au métabolisme du phosphagène (Arch. Sci. biol., U.R.S.S. 38, 597 (1935)).

³ H. STÜBEL, Pflüg. Arch. 201, 629 (1923); Chin. J. Physiol. 2, 139 (1928). — D. NOLL et H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 234 (1935). — E. FISCHER, J. cell. a. comp. Physiol. 8, 503 (1936); 12, 85 (1938).

⁴ J. T. EDSALL, J. biol. Chem. 89, 289 (1930). — A. VON MURALT et J. T. EDSALL, Am. J. Physiol. 90, 457 (1929); J. biol. Chem. 89, 315 et 351 (1930); Trans. Farad. Soc. 26, 837 (1930).

⁵ H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 205 (1935).

⁶ G. BOEHM et H. H. WEBER, Kolloid Z. 61, 269 (1932). — O. KRATZKY, A. SEKORA et H. H. WEBER, Naturwiss. 31, 91 (1943). — D. NOLL et H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 234 (1935). — M. DUBUISSON et A. M. MONNIER, Arch. intern. Physiol. 53, 230 (1943). — R. S. BEAR, J. Am. chem. Soc. 67, 1625 (1945).

été possible de provoquer, dans de semblables fils, des changements homologues de la contraction musculaire, malgré de très nombreuses tentatives. Le défaut essentiel de ces fils est sûrement d'être constitués de substances trop pures; la myofibrille contractile est beaucoup plus compliquée: elle contient bien d'autres substances que la myosine.

Diverses considérations vont nous montrer, en effet, que la composition d'une myofibrille ne peut être aussi simple.

A. — Composition protidique de la machine contractile

La myosine n'est pas une protéine simple et, de plus, elle n'est probablement pas la seule protéine de la machine musculaire.

SZENT-GYÖRGYI¹ a en effet montré que, dans certaines conditions, la myosine est susceptible d'entrer en combinaison avec une protéine du stroma: l'actine, isolée d'autre part par STRAUB². La combinaison de

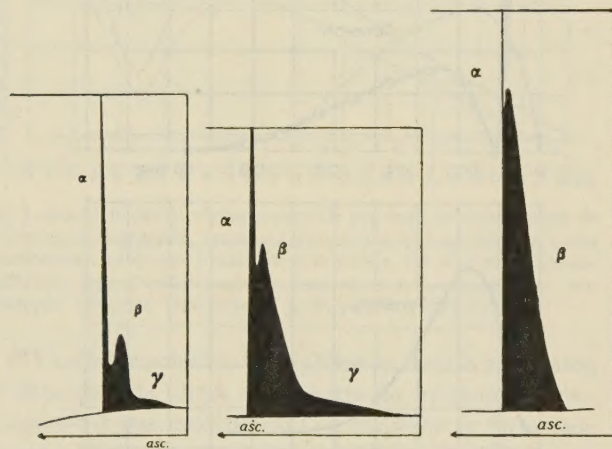


Fig. 5. Tracés électrophorétiques (méthode de TISELIUS-LONGSWORTH) de myosines de Lapin μ 0,40; p_H 7,10. A gauche, myosine B de SZENT-GYÖRGYI; au milieu, myosine d'EDSALL de muscles au repos; à droite, myosine d'EDSALL de muscles faradisés. (D'après DUBUISSON, Exper. 2, 369 [1946].)

l'actine et de la myosine serait régie par la présence d'A.T.P.; en l'absence de cette substance, la combinaison actine + myosine devient soluble dans les solutions salines. C'est ce qui expliquerait que l'acto-myosine n'apparaît qu'après plusieurs heures d'extraction, lorsque l'A.T.P. a été entièrement hydrolysé. La myosine obtenue après une extraction prolongée a été appelée myosine B par SZENT-GYÖRGYI.

Pour SZENT-GYÖRGYI, la myosine de WEBER-EDSALL serait surtout constituée de myosine proprement dite et de faibles quantités d'acto-myosine (actine + myosine).

Plus récemment, nous avons montré³ que la myosine de WEBER-EDSALL est en réalité constituée de trois

composantes, séparables par des électrophorèses prolongées: les myosines α , β et γ , dont les proportions (d'ailleurs dépendantes du degré de fatigue du muscle) sont, dans le muscle normal et au repos, approximativement 25%, 70% et 5%. On retrouve ces trois mêmes composantes dans la myosine B, mais avec une distribution différente: 90% de α au lieu de 25%¹.

Enfin, BAILEY² vient d'extraire du stroma musculaire une protéine cristallisée (*tropomyosine*), soluble dans l'eau, et présentant, en l'absence de sels, une forte biréfringence d'orientation.

Les relations possibles entre la tropomyosine de BAILEY, l'actine de STRAUB, la myosine, l'actomyosine et nos myosines α , β et γ sont encore peu connues. Il semble que l'on se trouve aujourd'hui devant une collection de protéines, dont les solutions ont en commun de présenter le phénomène de la biréfringence d'écoulement, ce qui indique une grande asymétrie moléculaire. Les portions contractiles du muscle étant les seules à manifester d'une façon constante des propriétés vectorielles vis-à-vis de la lumière polarisée, on est tenté de penser que ces diverses protéines appartiennent à cette région, encore que certaines d'entre-elles — actine et tropomyosine — ne soient connues de nous qu'à la suite de séparations chimiques basées sur des méthodes si drastiques que l'on est en droit de se demander si les propriétés de leurs solutions sont réellement transposables *in vivo* et *in situ*. Il se pourrait, par exemple, que toutes ces protéines, plus ou moins associées entre-elles, fussent membres d'une même famille, dont les molécules sont asymétriques, mais de poids moléculaire ou de degré d'association différent, de telle sorte que, selon les procédés d'extraction et aussi — comme nous le verrons p. 220 selon l'état physiologique de la cellule, on obtienne des préparations de caractères différents. Il n'est pas douteux que certaines d'entre-elles possèdent de fortes tendances à s'associer, comme le montrent les combinaisons actine-myosine de SZENT-GYÖRGYI³. Que ces diverses composantes correspondent à autant d'individualités distinctes participant à la structure et au fonctionnement de la machine où à des degrés d'agré-gation différents d'une même molécule, dont les divers états sont plus ou moins dans un équilibre qui dépend des conditions physiologiques du système, il n'en est pas moins vrai que la machine musculaire est, du point de vue strictement protidique, un édifice

¹ I. BANGA et A. SZENT-GYÖRGYI Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1, 5 (1941-42).

² F. B. STRAUB, Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 2, 3 (1942); 3, 23 (1943).

³ M. DUBUISSON, Exper. 2, 7 (1946).

¹ Nous avons réussi à isoler, à l'état électrophorétiquement pur, les deux composantes principales α et β (M. DUBUISSON, Exper. 2, 10 [1946]) dont les solutions possèdent des propriétés physiques très différentes. La solution de myosine α est très turbide, très visqueuse et fortement biréfringente par orientation; par contre, la composante β donne des solutions qui, même à forte concentration, sont très limpides, moins visqueuses et peu biréfringentes.

² K. BAILEY, Nature 157, 368 (1946).

³ Ainsi que les asymétries cathode-anode qui s'observent dans les tracés électrophorétiques des myosines (M. DUBUISSON, Exper. 2, 7 [1946]).

infiniment plus compliqué qu'il n'avait été supposé jusqu'à présent.

B. - Composition non protidique de la machine contractile

La concentration en K^+ , dans la cellule musculaire, est 20 à 30 fois plus grande que dans les espaces intercellulaires, alors qu'avec l'ion H^+ , il est le plus diffusible de tous les ions. Ceci ne peut se comprendre que s'il existe, dans ces myones (LAPICQUE), des mécanismes capables de «retenir» le K^+ . Et cette rétention ne peut être qu'électrostatique: a) parce que le caractère même de cet ion ne permet pas d'imaginer qu'il puisse être engagé dans un complexe où son caractère ionique ne serait pas apparent et b) parce qu'il est responsable, pour une part importante, de la pression osmotique du muscle (0,105 m sur un total de 0,267 m)¹. Or, le K^+ musculaire paraît bien devoir être condensé en certaines régions privilégiées du muscle, en particulier les disques Q des muscles striés. Ceci résulte de considérations histologiques et physiologiques qui ont été discutées ailleurs¹.

Le mécanisme de «rétention» est donc localisé dans la machine musculaire, et il doit être constitué par les anions polyvalents indiffusibles qui font partie de l'édifice contractile.

Parmi ceux-ci peuvent figurer a) les protéines, dont le p. i. est généralement plus petit que le p_H du muscle, et qui existent donc sous la forme de protéinates. Compte tenu de la courbe d'électrotitration de la myosine², cette protéine, la plus abondante d'entre les protéines de l'édifice contractile, serait capable de retenir environ 0,018 équivalents; b) des substances organo-phosphorées peu diffusibles: les hexosephosphates (0,004 équiv.), le phosphagène (0,084 équiv.), l'A.T.P. (0,013 équiv.). Ensemble, ces divers anions représentent 0,119 équiv. négatifs suffisants pour retenir 0,105 équiv. positifs de K^+ . On voit que, parmi ces substances, c'est le P.C. qui possède le pouvoir de rétention le plus considérable. Les protéines, l'A.T.P. et les hexosephosphates ne couvrent à eux seuls que 0,035 équivalents.

En résumé, il existe d'assez grandes probabilités que la machine contractile soit formée de protéines diverses, plus ou moins associées entre elles, et de substances organiques phosphorées, en particulier le phosphagène.

Cet édifice, qui comprend encore presque sûrement des lipides³, porte un certain nombre de charges négatives, saturées par des ions K^+ .

C. - L'activité de la machine contractile

La contraction musculaire résulte soit d'un changement dans la structure moléculaire, soit d'une modi-

fication de l'agréation des molécules de l'édifice contractile, sous l'influence d'une brusque perturbation appelée stimulus.

a. - Les phénomènes précontractiles

Il existe encore un hiatus important dans la connaissance des processus qui s'échelonnent entre le moment du stimulus et le début du raccourcissement musculaire. Ce n'est point que nous manquions de documents, mais ils sont difficiles à relier.

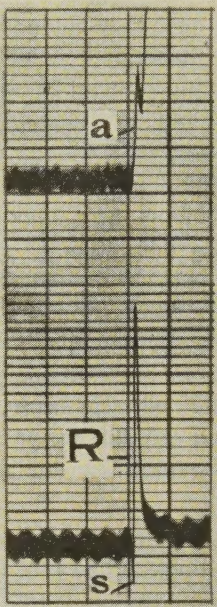


Fig. 6. Enregistrement simultané, au galvanomètre à corde, de la diminution d'impédance (a) et de l'électromyogramme (onde R) monophasique, consécutifs à un stimulus appliqué sur un sartorius de Grenouille. (D'après DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 38, 85 [1934].)

¹⁰ Le premier phénomène connu est le *potentiel d'action*, qui représente une brusque dépolarisation transitoire des interphases normalement polarisées du myone. L'origine exacte de la polarisation n'est pas encore établie. Il existe, à ce sujet, seulement une probabilité: que le potentiel de polarisation soit un potentiel de *Donnan* (BOYLE et CONWAY¹). Le K^+ a été, à juste raison, souvent invoqué dans ce processus. Dans le cas du muscle, nous avons vu que c'est surtout au niveau des disques anisotropes qu'il est condensé; il y a là une indication que c'est au niveau de ces disques qu'existe réellement un potentiel de *Donnan*. Ces considérations permettent de comprendre les observations de JACOB, que la déformation mécanique des disques contractiles entraîne des changements du potentiel de polarisation² et nous font supposer que le siège essentiel des phénomènes d'excitation est loca-

¹ M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 52, 439 (1942).
² M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 51, 133 et 164 (1941). - M. DUBUISSON et G. HAMOIR, ib. 53, 308 (1943).
³ La plupart des échantillons de myosine sont toujours accompagnés de lipides très difficilement séparables.

¹ P. J. BOYLE und E. J. CONWAY, J. Physiol. 100, 1 (1941).
² J. JACOB, Arch. intern. physiol. 52, 417 (1942).

lisé à ce niveau, c'est-à-dire au seuil même de la machine contractile.

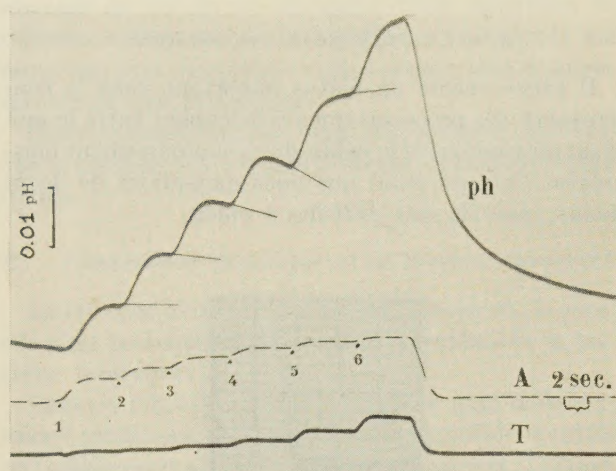


Fig. 7. Variations de p_H du sartorius de Grenouille à la suite d'élongations provoquées. En A, longueur, en T, tension du muscle. (D'après DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 [1940].)

2° Une brusque augmentation de la conductibilité électrique, mesurée en basse fréquence, est synchrone du potentiel d'action; elle représente un accroissement de perméabilité au niveau des interphases responsables de la polarisation¹.

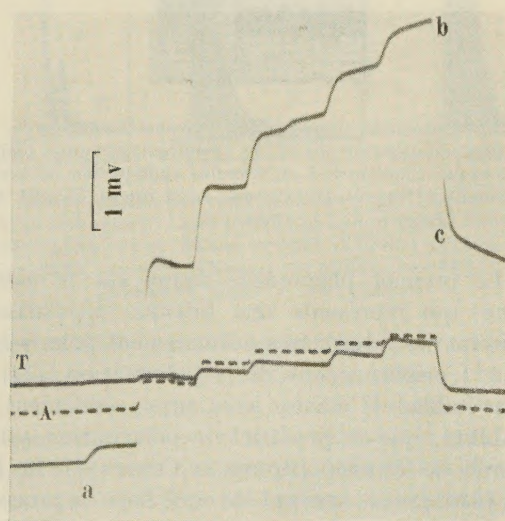


Fig. 8. Variations du potentiel de polarisation du sartorius de Grenouille à la suite d'élongations passives. En T, tension du muscle (augmentation vers le haut); en A, longueur du muscle (augmentation vers le haut). Les interruptions dans ce tracé marquent les temps, en 2 secondes; en P, potentiel de polarisation du muscle (diminution vers le haut). (D'après JACOB, Arch. intern. Physiol. 52, 417 [1942].)

¹ Cette augmentation de perméabilité existe même à la cathode dans des conditions d'excitation sous-limaires (M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 41, 511 [1935]) et l'on observe parallèlement un transit d'ions K^+ comme l'a montré REGINSTER (Arch. intern. Physiol. 45, 69 [1937]; 47, 24 et 71 [1938]) dans mon laboratoire.

3° SANDOW¹, se servant d'une technique basée sur l'utilisation d'un quartz piézo-électrique associé à l'oscillographe cathodique, a mis en évidence l'existence d'un relâchement musculaire précontractile. Environ $1,5\sigma$ après le stimulus, la tension du muscle décroît, passe par une fonction sigmoïde, puis croît brusquement (= contraction mécanique). Ces faits prouvent l'existence d'une déformation structurale précontractile de la machine qui me paraît du plus grand intérêt. Il est possible que ce soit là une répercussion physique d'un processus chimique tel que la combinaison A.T.P. - myosine (voir p. 222, 1^{re} col.), comme le suggère SANDOW.

4° C'est dans la période précontractile que nous devons aussi localiser la toute première variation de p_H enregistrable et qui consiste en une alcalinisation (phase a, fig. 1). Dans le muscle lisse, elle apparaît bien avant toute modification mécanique du tissu, sans que nous puissions, à priori, la mettre en rapport soit avec l'augmentation de perméabilité d'interphases, soit avec le potentiel d'action, soit avec la période de relaxation précontractile de SANDOW.

Le temps de latence très court du muscle strié ne permet pas sa mise en évidence précontractile par la méthode de l'électrode de verre; mais il existe ici une alcalinisation de contraction, peu sensible à la fatigue et qui est incontestablement liée à un processus élastique: elle n'existe que là où le raccourcissement inévitable des disques contractiles entraîne un étirement des disques isotropes. D'ailleurs, l'élongation passive d'un muscle strié s'accompagne d'une alcalinisation (MARGARIA², DUBUISSON³), qui trouve probablement son origine dans un changement d'activité de certains groupements ionogènes, lié à des modifications structurales de la machine contractile. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile d'affirmer que l'alcalinisation précontractile du muscle lisse et l'alcalinisation précoce du muscle strié soient dues aux mêmes causes.

5° Enfin, utilisant la propriété que possèdent les substances contenant un radical adénine d'absorber sélectivement certaines radiations ultra-violettes, CASPERSSON et THORELL⁴ ont établi des spectres microscopiques des diverses régions du muscle strié, considéré au repos et en activité. Pour ces auteurs, l'A.T.P. serait, au repos du muscle, sélectivement condensé dans les régions isotropes: il serait, au contraire, distribué de façon diffuse dans les disques I et A d'un muscle contracté. Malgré de grandes difficultés, l'interprétation de telles images est pleine d'intérêt et indiquerait que l'A.T.P. ne se trouve pas concentré au niveau de la machine, mais y serait amené à pied

¹ A. SANDOW, Year book of the Am. Phil. Soc., p. 195 (1943); J. cell. a. comp. Physiol. 24, 221 (1944); Trans. N. Y. Acad. Sci. 7, 78 (1945).

² R. MARGARIA, J. Physiol. 82, 496 (1934).

³ M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 (1940).

⁴ T. CASPERSSON et B. THORELL, Naturwiss. 29, 363 (1941); Acta physiol. Scand. 4, 97 (1942).

d'œuvre au moment de la stimulation, phénomène qui pourrait être responsable à la fois de la relaxation pré-contractile de SANDOW et de l'augmentation de p_H que nous avons constatée. Malheureusement, la trans-

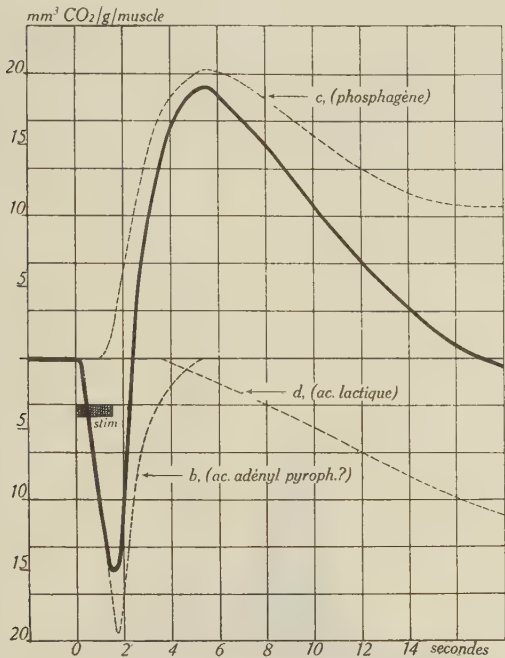


Fig. 9. Variations de p_H d'un sartorius de Grenouille, dans des conditions isométriques (en trait plein). Les tracés en traits interrompus montrent l'évolution probable des trois composantes élémentaires, *b*, *c* et *d*. (D'après DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 [1940].)

position de ce phénomène dans le cas du muscle lisse, dont les myofibrilles sont dépourvues de fractions isotropes, me paraît difficile.

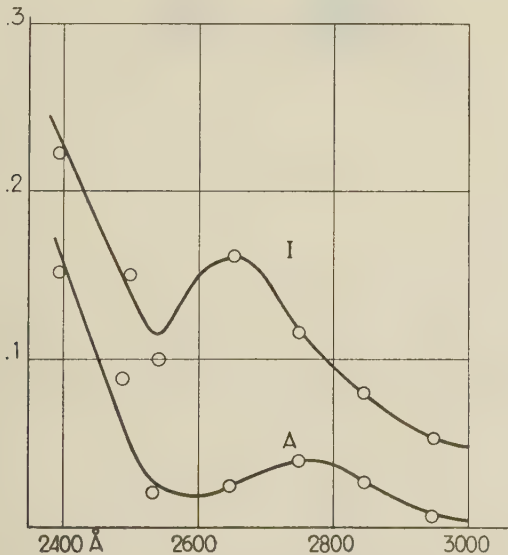


Fig. 10. Spectres d'absorption des zones isotropes (*I*) et anisotropes (*A*) adjacentes d'un muscle strié. On voit qu'il existe une absorption au niveau des segments *I*, d'environ 2650 Å, qui correspond probablement à la présence, en fortes quantités, d'un noyau adénine. (D'après CASPERSSON et THORELL, Acta physiol. Scand. 4, 97 [1942].)

Il résulte de ces considérations que les événements précontractiles que nous connaissons sont assez difficiles à mettre en parallèle, la période de latence très courte – surtout du muscle strié – rendant très difficile l'utilisation même de procédés physiques d'investigation. On doit donc se contenter, pour l'instant, de cataloguer les faits que nous possédons.

b. – Les phénomènes contractiles.

Il y a lieu de distinguer ici les phénomènes de contraction de ceux de la décontraction. Celle-ci pourrait être simplement l'inverse de celle-là en ce sens qu'elle résulterait simplement d'un retour passif de la machine à sa position d'équilibre, dû à la cessation du stimulus ? Nous ne le pensons pas. La décontraction, si elle n'était qu'un processus passif, ne pourrait être aussi rapide. Il existe un mécanisme de contraction et un mécanisme de décontraction. A chacun d'eux paraît d'ailleurs correspondre un métabolisme particulier. Nous avons vu, en effet, que la décontraction est chimiquement caractérisée par l'hydrolyse du P.C., que la contraction est accompagnée de l'hydrolyse de l'A.T.P. : il correspond ainsi un métabolisme spécifiquement différent à chacune des deux phases de l'activité musculaire.

Peut-on actuellement imaginer par quel mécanisme chacun d'eux intervient dans les modifications structurales de la machine qui vont permettre le travail musculaire ?

Deux ordres de faits sont actuellement susceptibles d'éclairer quelque peu ce problème. Ce sont :

- 1) les modifications que subissent les protéines musculaires sous l'influence de l'activité du muscle ;
- 2) l'influence de l'A.T.P. sur ces protéines.

1° Les modifications que subissent les protéines musculaires sous l'influence de l'activité du muscle ont fait déjà l'objet d'un nombre important de travaux qui ont été résumés ailleurs¹ et dont il résulte que, d'un muscle fatigué, on extrait moins de myosine d'EDSALL que d'un muscle au repos, tandis que l'extractibilité des autres protéines paraît peu ou point modifiée. On est surpris de constater combien ces faits, qui paraissent d'une importance considérable dans la compréhension du mécanisme de la contraction musculaire, ont peu retenu l'attention des chercheurs actuels.

Les recherches électrophorétiques conduites sur des extraits de muscles fatigués et au repos vont singulièrement préciser ces phénomènes.

Tout d'abord chez la Grenouille². La figure 11 correspond à un tracé électrophorétique d'un extrait (μ :0,15) de muscles striés normaux, au repos, au p_H 7,61 ; la figure 12 correspond à un extrait fait dans les

¹ M. DUBUISSON, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 122 (1945).
² M. DUBUISSON et J. JACOB, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 145 (1945) ; Rev. Can. de Biol. 4, 426 (1945).

mêmes conditions, mais au p_H 8,06. Si l'on compare ces clichés à ceux qui correspondent à des extraits effectués à des forces ioniques plus grandes (μ : 0,40), on observe que les différences électrophorétiques portent à peu près exclusivement sur le groupe des gradients d et e , indiquant par là que ces gradients correspondent à peu près sûrement aux protéines solubles seulement aux fortes concentrations ioniques, c'est-à-dire aux *myosines*.

Si, enfin, on compare entre eux des tracés obtenus en partant de muscles *faradisés* jusqu'à épuisement et de muscles *normaux* symétriques on constate de pro-

70% de β et 5% de γ . Dans un muscle *faradisé* jusqu'à épuisement, γ est toujours absent et α est très diminué, voire totalement disparu. Les solutions de myosine d'EDSALL de muscles fatigués sont d'ailleurs beaucoup plus limpides, précisément en raison de l'absence à peu près complète de la composante α ¹.

Est-ce à dire que la diminution de solubilité des myosines, constatée par presque tous nos prédécesseurs à la suite de dosages chimiques, soit simplement due à la disparition de α et de γ , la composante β passant à peu près seule en solution? ou à une

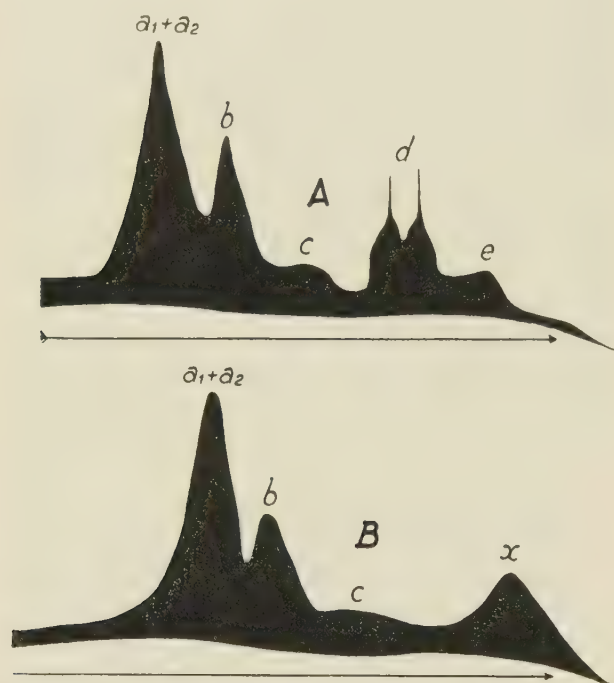


Fig. 11. Tracés électrophorétiques (méthode de TISELIUS-LONGSWORTH) d'extraits totaux de muscles de Grenouille (μ : 0,15, p_H : 7,60). En haut, extrait de muscles normaux; en bas, muscles fatigués. (D'après DUBUISSON et JACOB, Rev. Can. Biol. 4, 426 [1945].)

fondes modifications du groupe d et e , alors que les autres constituants ne paraissent pas altérés. Ces bandes d et e sont généralement remplacées par un gradient unique x . La faradisation du muscle provoque donc des changements sélectifs sur le groupe de protéines solubles aux fortes concentrations ioniques. Ceci illustre en quelque sorte les résultats que nos prédécesseurs avaient obtenus par la comparaison de bilans chimiques.

Le problème a été poussé davantage chez le Lapin. Tout d'abord nous avons comparé des tracés électrophorétiques correspondant à des myosines d'EDSALL de muscles normaux et fatigués (muscles symétriques¹). Dans un extrait correspondant au muscle normal, nous avons vu qu'il existe approximativement 25% de α ,

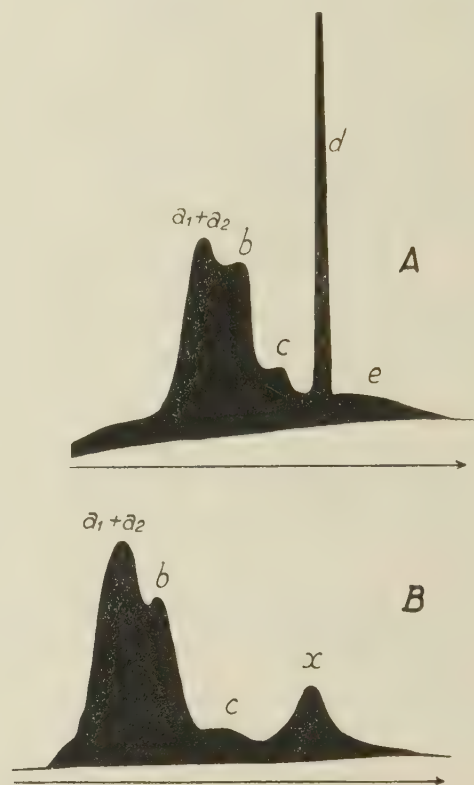


Fig. 12. Même légende que fig. 11, mais p_H 8,00.

diminution de l'extractibilité des trois composantes, à des degrés différents?

JACOB² vient de montrer tout récemment que si l'on compare des extraits totaux de muscles fatigués jusqu'à épuisement et au repos, effectués à une force ionique telle que les myosines se trouvent *partiellement* en solution (μ : 0,35), on observe non seulement une diminution considérable de la composante α , mais aussi une diminution de β .

L'ensemble de ces considérations montre ainsi que la fatigue anaérobie modifie profondément les conditions d'extractibilité des trois myosines α , β et γ , et d'une façon indépendante pour chacune d'elles, tandis que les autres protéines *paraissent* inaltérées.

¹ M. DUBUISSON, Exper. 2, 7 (1946).

² Voir la note 1, 2^{me} col., p. 216.

² J. JACOB, Exper. (sous presse).

par l'activité du muscle¹. C'est là une première série de résultats qui demandent encore à être complétés par de nombreuses recherches, avant que nous ne puissions en saisir la signification.

²⁰ En ce qui concerne les relations entre les protéines de l'édifice contractile et l'A.T.P., nous possédons déjà un certain nombre d'éléments du plus haut intérêt. Ce sont ENGELHARDT et LJUBIMOVA² qui remarquent que la myosine extraite selon le procédé d'EDSALL a une activité pyrophosphatasique: elle décroche 1 H₃PO₄ de la molécule d'A.T.P. qu'elle transforme en A.D.P. Ces phénomènes ont été depuis confirmés par plusieurs auteurs³. L'actomyosine et la myosine de SZENT-GYÖRGYI possèdent la même propriété; les myosines α et β également.

Il était pertinent de penser que l'activité pyrophosphatasique de ces substances pouvait être due à un ferment *accompagnant* la myosine, dont elle semblait d'ailleurs devoir être difficilement séparable, puisque de très nombreuses tentatives d'isolement avaient échoué. Que les myosines eussent une affinité particulière pour les pyrophosphatases était d'autre part prouvé par le fait que l'*apyrase* extraite de la pomme de terre, additionnée à de la myosine, s'accroche à celle-ci d'une façon tenace⁴. D'autre part, il faut 100 000 g de myosine pour catalyser la transformation de 600 mol. g d'A.T.P. par minute, ce qui correspond à une faible activité enzymatique. En outre, la myosine représentant 40 % à 60 % des protéines musculaires, il serait pour le moins curieux de penser que cette protéine ne puisse être vraiment qu'une adénylpyrophosphatase.

Ces diverses considérations ont incité les chercheurs à persister dans leurs tentatives de séparation. C'est ainsi que POLIS et MEYERHOF⁵ ont obtenu une préparation deux fois plus active que la myosine d'EDSALL dans le précipité formé dans celle-ci par le nitrate de lanthane, et PRICE et CORI⁶ ont isolé du muscle une adénylpyrophosphatase *trente fois plus active* que la myosine d'EDSALL et *soluble dans l'eau*. Il est donc probable que l'activité pyrophosphatasique de la myosine est simplement liée à une impureté (albumine) difficile-

ment séparable des myosines proprement dites. L'affinité particulière des myosines pour les adénylpyrophosphatases indique néanmoins la possibilité de l'existence de relations étroites entre le générateur d'énergie et la machine contractile, ce que l'on pouvait, il est vrai, supposer à priori, puis que d'autres méthodes indiquaient que la décomposition de l'A.T.P. était liée au raccourcissement de la machine; mais elle apporte une base objective à ces relations et des moyens d'étude *in vitro*. Malheureusement, la transposition de ces faits dans le domaine physiologique est très difficile et nécessite une très grande prudence. Les effets de l'A.T.P. sur certains fils de myosine par exemple ne sont le plus souvent encore qu'une curiosité: les fils préparés à partir de myosine d'EDSALL présentent, sous l'action de l'A.T.P., une légère diminution de tension (ENGELHARDT¹); mais les fils préparés à partir d'actomyosine montrent, dans les mêmes conditions, une forte déshydratation amenant une diminution de la dimension des fils aussi bien dans le sens transversal que longitudinal (SZENT-GYÖRGYI²). L'A.T.P. n'est pas d'ailleurs le seul facteur qui puisse modifier la tension ou l'imbibition d'un fil de myosine: SZENT-GYÖRGYI obtient, avec des alcalis, des résultats analogues à ceux provoqués par l'A.T.P. et des variations de tension, ou de longueur, dans les conditions isotoniques, s'observent à la suite de l'action de divers sels ou d'agents hydratants (DUBUISSON³). Ces diverses observations, intéressantes en elles-mêmes, me paraissent sans valeur lorsque le débat s'étend aux myofibrilles, dont la structure est autrement complexe et organisée⁴.

Ce fut NEEDHAM⁵ qui découvrit que l'A.T.P. diminue la biréfringence d'écoulement de la myosine d'EDSALL, de même que sa viscosité. Le phénomène est réversible: au fur et à mesure de l'hydrolyse spontanée de l'A.T.P., les phénomènes d'anisotropie réapparaissent. Cette observation est à rapprocher de celles qu'a faites BUCHTHAL sur des fibres musculaires isolées⁶, dont la biréfringence est diminuée sous l'influence de l'A.T.P. ou de l'A.D.P.; mais le phénomène est absent si les fibres sont préalablement intoxiquées par l'acide monoiodoacétique, bien qu'il soit possible de provoquer, dans celles-ci, comme dans les fibres normales, des contractions par application d'A.T.P. ou d'A.D.P.

¹ Il y a sans doute lieu de rapprocher ces faits de la transformation, au cours de l'activité musculaire, de la *phosphorylase a en phosphorylase b* (inactive en l'absence d'ac. adénylique). Le rapprochement est d'autant plus intéressant que les propriétés électrocinétiques des phosphorylases a et b sont très voisines de celles des myosines. (G. T. CORI et C. F. CORI, J. biol. Chem. 158, 321 (1945). — A. GREEN, ibid. 158, 315 [1945].) Nous ne connaissons malheureusement pas la localisation morphologique de ces enzymes.

² ENGELHARDT et LJUBIMOVA, Nature 144, 668 (1939).

³ D. M. NEEDHAM, Bioch. J. 36, 113 (1942). — SZENT-GYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941 à 1943). — K. BAILEY, Bioch. J. 36, 121 (1942).

⁴ H. M. KALCKAR, J. biol. Chem. 153, 355 (1944).

⁵ B. D. POLIS et O. MEYERHOF, J. biol. Chem. 163, 339 (1946).

⁶ W. H. PRICE et C. F. CORI, J. biol. Chem. 162, 393 (1946). Cet article était déjà sous presse lorsque, par une communication de M. C. F. CORI, nous avons appris que les conclusions de l'article de PRICE et CORI sont susceptibles d'autres interprétations. Voir: C. F. CORI, J. biol. Chem. 165, 395 (1946).

¹ V. A. ENGELHARDT et collab., Biochimia 7, 205 (1942); Yale J. biol. Med. 15, 21 (1942); C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. 30, 644 (1941).

² SZENT-GYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941–1943). — F. BUCHTHAL, A. DEUTSCH, G. G. KNAPPEIS und A. PETERSEN, Acta physiol. Scand. 13, 167 (1947).

³ M. et A. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 53, 29 (1943).

⁴ D'ailleurs, les propriétés élastiques des fils de myosine les rapprochent non de celles du muscle au repos, mais plutôt du muscle contracté (M. DUBUISSON et A. M. MONNIER, Arch. intern. Physiol. 53, 230 [1943]).

⁵ J. NEEDHAM, S. C. SHEN, D. M. NEEDHAM et A. S. C. LAWRENCE, Nature 147, 766 (1941).

⁶ F. BUCHTHAL, A. DEUTSCH et G. G. KNAPPEIS, Acta physiol. Scand. 8, 271 (1944).

SZENT-GYÖRGYI¹ a confirmé l'observation de NEEDHAM sur la myosine et sur l'acto-myosine. Transposé en physiologie, cela signifierait que la combinaison A.T.P.-myosine représenterait le processus de raccourcissement et que l'hydrolyse de l'A.T.P. (ainsi au contact direct de l'adénylpyrophosphatase) «rechargerait» les molécules de myosine qui reviendraient ainsi à leur structure de départ. Mais alors, l'hydrolyse de l'A.T.P. serait concomitante de la décontraction, ce qui nous paraît en contradiction avec les faits exposés page 214: la thermogénèse devrait être surtout importante pendant le relâchement et l'on devrait constater une acidification pendant cette période; or, nous avons vu que c'est une alcalinisation que l'on enregistre et qu'elle correspond à l'hydrolyse du P.C. Et il faudrait alors admettre que l'énergie considérable dégagée dans les tout premiers instants de la contraction, soit libérée par une réaction fortement exothermique, encore inconnue, et que cette réaction amène en même temps une forte concentration en H^+ , et d'autant plus que le p_H initial est plus élevé, ce qui correspond précisément au cas de l'A.T.P.²

On le voit, l'étude, *in vitro*, de l'action de l'A.T.P. sur les protéines de la machine musculaire, indique à suffisance combien le métabolisme de ce générateur d'énergie doit être intimement lié aux propriétés physico-chimiques de la machine; mais il faut reconnaître que la transposition de ces faits en physiologie est encore fort difficile.

III. Discussion

Quel que soit l'aspect sous lequel l'on considère les éléments du problème que nous venons de résumer, il ne paraît pas possible de les réunir sous une forme qui permette de suivre, à partir de la stimulation, pas à pas, les divers mécanismes qui se succèdent au cours de la contraction musculaire.

Il y a vingt ans, nos connaissances, en ce domaine, étaient encore peu étendues et il était relativement aisé d'élaborer une théorie élémentaire de la contraction. Nous en savons trop aujourd'hui pour nous permettre encore de voir les choses simplement. Nous sommes devant un problème extrêmement complexe et qui comprend encore trop d'incertitudes.

Mais en l'absence d'une théorie cohérente, il y a des faits essentiels, les uns déjà anciens, les autres plus récents, suffisamment probables pour mériter qu'on les détache de l'ensemble et qui constituent des bases suggestives. Elles me paraissent au nombre de quatre:

1° La portion contractile du muscle doit être constituée de plusieurs protéines, dont les myosines, plus

ou moins associées entre elles (et avec des lipides), peut-être même en équilibre les unes avec les autres, et qui jouent, dans l'activité du tissu, des rôles dissimilaires, puisque leur extractibilité ne se modifie pas parallèlement au cours de la fatigue anaérobie.

Le phosphagène est vraisemblablement accroché à cet édifice, qui consiste ainsi en un anion complexe indiffusible, dont les charges retiennent électrostatiquement la majeure partie du K^+ du myone.

2° Les tout premiers instants de la contraction sont accompagnés d'une réaction très exothermique; la décontraction est, au contraire, un processus isotherme ou faiblement exotherme. Dans ces conditions, il est difficile d'admettre que le raccourcissement soit le résultat d'une diminution de l'énergie potentielle de l'édifice contractile, qui serait restituée, dans la décontraction, par un processus exothermique.

Cette brusque production d'énergie initiale est simultanée d'un accroissement dans la concentration en H^+ . Pour cette raison, et d'autres que nous avons développées, c'est l'hydrolyse de l'A.T.P. qui doit constituer le générateur initial d'énergie.

3° La décontraction d'un muscle ne peut être considérée comme le résultat d'un simple retour, passif, à une position d'équilibre de l'édifice contractile, à la suite de la cessation du stimulus; elle s'effectue trop rapidement pour cela. La décontraction est couplée à l'hydrolyse du phosphagène. En cas de déficience du phosphagène (intoxication par l'acide monoiodoacétique), la décontraction se fait mal ou plus du tout (contracture LUNDGAARD).

4° Il existe déjà, à l'heure actuelle, un grand nombre de faits résultant d'expériences faites *in vitro*, qui montrent les étroites relations qui doivent exister entre les protéines de l'édifice contractile, l'A.T.P. et l'A.T.P.-ase; malheureusement, la transposition de ces faits dans le domaine physiologique se heurte à d'innombrables difficultés. Nous sommes loin encore d'avoir, de la contraction musculaire, une connaissance suffisante pour interpréter la signification de tous ces faits.

Summary

In the first chapter, the time relations between the chemical events and the development of tension in the muscle are analysed. It is shown that the records of p_H changes are the most useful among the various physical studies that have been made on muscles. The analysis leads to the following conclusions:

(a) there exists, at the very beginning of the contraction, a sudden release of energy (initial heat), synchronous with a decrease of p_H , which is very probably due to the hydrolysis of A.T.P;

(b) the relaxation of the muscle is characterized by an increase of p_H which is due to the hydrolysis of P.C.;

(c) lactic acid is produced essentially during the period of rest.

In the second chapter, the chemical composition of the contractile machine is discussed. It is shown that many proteins take part in the constitution of the aniso-

¹ SZENT-SYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941-1943).

² Il y a d'ailleurs opposition entre les conclusions que l'on croirait pouvoir tirer de certaines observations d'ENGELHARDT et de NEEDHAM. Si la combinaison A.T.P.-myosine est à l'origine du raccourcissement, pourquoi le fil de myosine d'EDSALL s'allonge-t-il sous l'influence de l'A.T.P.?

tropic part of the muscle fibril: α , β and γ myosins, actine, tropomyosin. Besides, muscle K^+ is essentially retained in the same part of the fibril, by electrostatic forces which cannot be assumed by those proteins only. P.C. takes probably an important part in this phenomenon: P.C. must be bound to one or the other of the proteins of the muscle machine.

The activity of the muscle machine is reviewed in the third chapter. First of all, as regards the pre-contractile phenomenon (action potential, impedance change, pre-contractile relaxation, p_H changes and distribution of adenine compounds), the difficulties of linking together those different phenomena are indicated.

The contractile mechanism is now examined, so far as the changes in muscle proteins during fatigue are concerned. Some of them become insoluble, especially the α and γ myosins; the mechanism of these profound changes is not yet explained but may be of particular importance in the knowledge of what happens in the muscle machine during activity.

Lastly, the relations between muscle proteins, A.T.P. and P.C. are summarized. Most of these relations result

from experiments made *in vitro*; the difficulties of transposing those facts into the physiological field are shown.

Discussion. It is not yet possible to make a clear history of the different events that happen after a stimulus has been applied to a muscle. The problem is still a difficult one. Only a certain number of important facts must be kept in mind and may be of help in guiding us in new experiments. Those facts seem to be:

(a) The contractile machine is a complex of many proteins, more or less linked together, with different parts to play in the course of the contraction. This is essentially shown by the changes which occur in some of them during activity.

Lipids and P.C. takes probably part in the structure of the machine.

(b) There are two distinct *active* phenomena in muscle activity: *contraction and relaxation*. A.T.P. hydrolysis is a contraction phenomenon; P.C. hydrolysis is a relaxation phenomenon.

Chemische Beeinflussung der Zellteilung

Von F. E. LEHMANN, Bern¹

1. Die Bedeutung der Zellteilung im Formbildungsgeschehen

Im Lebenszyklus jedes vielzelligen Lebewesens, insbesondere aber der Wirbeltiere, spielen die Zellteilungen vom Beginn der Entwicklung bis zum Tode eine wesentliche Rolle. Zunächst bildet sich aus der befruchteten Eizelle in einer Reihe von Zellteilungsschritten eine Keimblase mit zellreichen Arealen. Erst wenn der Wirbeltierkeim dieses Stadium erreicht hat, kommen die eigentlichen Determinations- und Gestaltungsvorgänge in Gang, wiederum begleitet von zahlreichen Zellteilungen. Auch in den späteren Phasen der Embryonalentwicklung wie in den Wachstumsphasen der jugendlichen Organismen ist die Zellvermehrung in verschiedenen Organen noch sehr stark. Immerhin verlieren gewisse Zelltypen, wie die Ganglienzellen der Wirbeltiere, schon frühzeitig ihr Teilungsvermögen.

Während vieler Jahrzehnte ist die Bedeutung des Zellteilungsgeschehens für das Formbildungsgeschehen überschätzt worden. Man nahm fast allgemein an, daß z. B. beim Gastrulationsvorgang zunächst die Zellvermehrung stimuliert werde, die dann ihrerseits die charakteristische Formbildung bedinge. Von verschiedenen Autoren (insbesondere VOGT, PASTEELS und HOLTFRETER) wurde aber gerade das Gegenteil gezeigt. Es kommt bei vielen topogenetischen Vorgängen nicht in erster Linie auf das Ausmaß der Zellteilungen an, vielmehr ist es der einem Keimbereich

innewohnende Zustand, sein morphogenetischer Funktionszustand (LEHMANN¹), der allem übergeordnet ist. Er bewirkt primär Gestaltungsbewegungen, selbst ohne Beteiligung von Zellen (HOLTFRETER²), und er löst auch eine angemessene Zahl von Zellteilungen aus.

Ähnliches gilt auch für gewisse Gewebe im erwachsenen Organismus, insbesondere Regenerationsblasteme und Geschwülste. Diese befinden sich ebenfalls, wie die embryonalen Gewebe, in einem besonderen Funktionszustand, zu dessen Kennzeichen unter anderen auch die erhöhte Teilungsbereitschaft gehört. Andere grundlegende Kennzeichen liefert uns ihr Stoffwechsel. In der Regel ist der Nukleinsäurereichtum gesteigert. Dies weist auch auf einen hohen Proteinumsatz (CASPERSSON³, BRACHET⁴) hin. Denn es scheint die Proteinvermehrung eng mit einem hohen Nukleinsäuregehalt zusammenzuhängen. Auch der Reichtum an SH-haltigen Proteinen dürfte für solche Gewebe typisch sein.

Wenn sich nun der Funktionszustand teilungsbereiter Gewebe in biochemischer Hinsicht wesentlich von dem ruhender Gewebe unterscheidet, dann drängt sich die Frage auf, ob die teilungsbereiten Gewebe eine andersartige chemische Empfindlichkeit besitzen. Man kann erwarten, daß es Stoffe gibt, welche die Leistungen der teilungsbereiten Gewebe tiefgreifend hemmen, ohne die Tätigkeit mitosearmer Gewebe wesent-

¹ F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie. Birkhäuser, Basel 1946.

² J. HOLTFRETER, J. exp. Zool. 94, 281 (1943).

³ T. CASPERSSON, Naturwiss. 29, 33 (1941).

⁴ J. BRACHET, Embryologie chimique. Masson, Paris 1945.

¹ Vortrag, gehalten vor der Naturforschenden Gesellschaft Bern am 22. November 1946.

lich zu verändern. Es sollte also möglich sein, teilungsbereite Gewebe mit bestimmten Stoffen selektiv zu treffen, ohne die ruhenden Gewebe zu schädigen, so wie es möglich ist, embryonale Anlagen in sensiblen Determinationsphasen durch chemische Einflüsse selektiv zu verändern (siehe LEHMANN¹).

Bevor wir uns der experimentellen Prüfung dieser Frage zuwenden, müssen wir die funktionelle Ordnung des Zellteilungsgeschehens im einzelnen genauer darstellen.

2. Zellteilung als Einheitsleistung assoziierter Teilprozesse

Wir haben oben die Vermutung begründet, daß in tierischen Zellen ein ganz bestimmter Funktionszustand erreicht werden muß, der dann seinerseits die Zellteilung mit ihren Teilprozessen auslöst. Die Natur dieses Funktionszustandes, der höchstwahrscheinlich auch sehr charakteristische stoffliche Kennzeichen hat, ist uns heute noch weitgehend unbekannt. Dagegen lassen sich über die wichtigsten Teilvorgänge der Zellteilung verschiedene bestimmte Aussagen machen: die Kernteilung oder die Karyokinese und die Plasmateilung oder die Plasmadiärese.

Bei der mitotischen Kernteilung erfolgt zunächst eine tiefgreifende Umgestaltung der Struktur des Ruhekerns. Die Kernmembran löst sich auf, entweder unter der Einwirkung bestimmter Fermente oder aber sehr oberflächenaktiver Stoffe von der Art der Invertseifen (MONNÉ²). Die Chromosomen spiralisieren sich, imprägnieren sich sehr stark mit Thymonukleinsäure und heften sich mit einer besonders differenzierten Stelle dem faserigen Gelkörper der Spindel an. An dieser erfolgt die Trennung der Chromosomen in ihre Spalzhälften und das Auseinanderweichen der beiden Chromosomensätze zu den entgegengesetzten Polen (Fig. 1a). Sobald die Chromosomen in der Nähe der Spindelpole angekommen sind, erfolgt wieder ein Strukturwechsel. Die Chromosomen bilden sich zu Bläschen um, die meist sehr bald zu einem einheitlichen Ruhekern verschmelzen (Fig. 1b, c).

Die Plasmateilung setzt in der Regel erst ein, wenn die Chromosomen an der Kernspindel bereits auseinandergewichen sind. An den Zellpolen, die den Spindelpolen zunächst liegen, erfolgt eine starke Vergrößerung der Oberfläche, möglicherweise unter dem Einfluß von Stoffen aus dem Spindelbereich. Dann beginnt eine ringförmige Einschnürung im Zelläquator zu erscheinen (Fig. 1b, c), die sich stark kontrahiert und so das Endoplasma der beiden Zellhälften voneinander trennt. Schon zu Beginn der Zellteilung treten im Endoplasma an den beiden Spindelpolen

zwei strahlige Plasmaverdichtungen auf, die Asten, die eine weitgehende Gelierung des Endoplasmas bewirken (Fig. 1a-c).

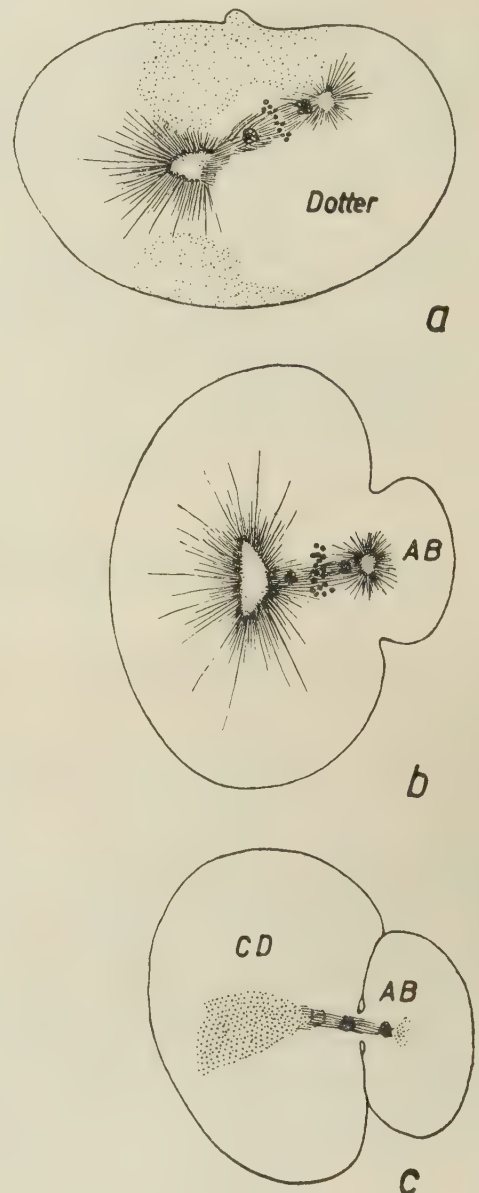


Fig. 1. Die Endphase des 1. Teilungsschrittes beim Ei von *Tubifex*. *a* In der Anaphasespindel sind die auseinandergewichenen Chromosomen bereits wieder zu Karyomeren umgewandelt. Dotterkörner in Spindelmitte; *b* Über dem einen Spindelpol wölbt sich die kleinere AB-Zelle vor, die Furche beginnt einzuschneiden, in der CD-Zelle großer Aster; *c* Die Spindel ist zurückgebildet, die Furche hat die beiden Zellen fast völlig voneinander getrennt. (Nach W. HUBER, Rev. suisse Zool. 53, 468 [1946].)

Kern- und Plasmateilung, normalerweise eng assoziiert, können dissoziiert werden (NEEDHAM¹), sowohl bei Seeigel² als auch bei Amphibienkeimen³. Bei bei-

¹ F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie. Birkhäuser, Basel 1946.

² L. MONNÉ, Arkiv för Zool. 38 A, 1 (1946).

¹ J. NEEDHAM, Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge 1942. Abschnitt 3, II, S. 505 ff.

² E. B. HARVEY, Biol. Bull. 71, 101 (1936).

³ G. FANKHAUSER, Rev. suisse Zool. 36, 179 (1929).

den Typen wurden nämlich Keime experimentell erzeugt, bei denen nur der plasmatische Teilungsapparat funktionierte, während die Kernteilung unterblieb. Es entstanden die sog. Zytasterkeime, die aus kernlosen Zellen aufgebaut waren. Ebenfalls sind Eingriffe möglich, die nur eine Vermehrung der Kerne zulassen, nicht aber die Bildung von Zellen.

Aus diesen Befunden ergeben sich nun bereits genauere Anhaltspunkte für die experimentelle Fragestellung. Es kann damit gerechnet werden, daß *teilungshemmende Stoffe*, *Antimitotika* (LEHMANN¹), wie wir sie nennen wollen, die Zellteilung in verschiedener Weise hemmen können: 1. durch Hemmung des mitotischen Funktionszustandes überhaupt, 2. durch Blockierung der Kernteilung oder 3. durch Unterdrückung der Plasmateilung.

3. Testobjekte der experimentellen Zellteilungsanalyse

Seit der Entdeckung hochwirksamer mitosehemmender Substanzen durch DUSTIN und seine Schule in den dreißiger Jahren sind zahlreiche Versuche an verschiedenen Testobjekten durchgeführt worden.



Fig. 2. Kokon von *Tubifex* mit Eiern auf dem Einzellstadium.
(Photo Lehmann.)

Aber es haben sich bei sehr vielen Experimenten technische Schwierigkeiten ergeben, die der weiteren experimentellen Analyse im Wege standen. Die mehrfach verwendeten Seeigelleier sind im Inland nicht erhältlich. Auch die einheimischen Amphibienarten bieten Schwierigkeiten, da sie nicht während des ganzen Jahres zur Verfügung stehen. Die Kulturen von Warmblütlergewebe, die vor allem von VON MOELLENDORFF² und LETTRÉ³ herangezogen wurden, können wohl lebend beobachtet und gefilmt werden, stellen aber große Ansprüche in biologischer und technischer Hinsicht. Ferner ist die entwicklungsphysiologische Inter-

pretation der Befunde recht schwierig. Die Versuche an weißen Mäusen sind infolge der Unmöglichkeit direkter Beobachtungen und der Notwendigkeit histologischer Arbeiten sehr zeitraubend.

Zwei neue Testobjekte scheinen nun die Forderungen, die wir hinsichtlich leichter Beschaffung und direkter Lebendbeobachtung stellen müssen, besser zu erfüllen. Der Süßwasseroligochät *Tubifex*¹ läßt sich relativ leicht züchten. Er produziert während des ganzen Jahres Eier, die zu 10–20 in durchsichtigen Kokons abgelegt werden (Fig. 2). Wie wir sehen werden, reagieren diese Eier so klar auf die Wirkung antimitotischer Stoffe, daß für die Feststellung des antimitotischen Effektes die Lebendbeobachtung während 24 Stunden in vielen Fällen ausreicht (Fig. 3).

Eine Amphibienlarve, die nach den Untersuchungen von GASCHE² ebenfalls sehr leicht während des ganzen Jahres erhältlich ist, ist die Kaulquappe des afrikanischen Krallenfrosches *Xenopus laevis*. Die erwachsenen Tiere können während des ganzen Jahres durch Injektion von gonadotropem Schwangersharn-extrakt in Brunst versetzt und zur Eiablage veranlaßt werden. Die Larven lassen sich leicht aufziehen, da sie nur mit Brennesselpulver ernährt zu werden brauchen. Die 10 Tage dauernde Regeneration der glas-klaren Schwanzspitze kann mikroskopisch und mes-send sehr leicht am lebenden, mit MS 222 Sandoz narkotisierten Tier verfolgt werden, und die Hemmung der Regeneration unter stofflicher Einwirkung läßt sich ebenfalls ohne Schwierigkeit ermitteln.

An der Entwicklung der vielfältigen Untersuchungsmethoden sowie an der Gewinnung der Resultate sind meine Mitarbeiter in hohem Maße beteiligt. Besonderer Dank gebührt den Assistenten Dr. H. HADORN, Dr. M. LÜSCHER und cand. phil. G. ANDRES, den Doktoranden Dr. H. WOKER, Dr. W. HUBER und cand. med. W. BERNHARD sowie den Laborantinnen B. KÜPFER und E. SCHALCH.

4. Wirkung antimitotischer Stoffe auf das Ei von *Tubifex*

Für unsere sämtlichen Versuche verwendeten wir stets dasselbe Entwicklungsstadium. Die Eier gelangten immer dann in eine abgestufte Konzentrationsreihe des zu prüfenden Stoffes, wenn sie gerade zum ersten Furchungszyklus ansetzten. Es lassen sich folgende Reaktionen beobachten: 1. Entweder werden die Keime augenblicklich blockiert und bleiben dauernd als Einzeller stehen, oder sie teilen sich noch in zwei Zellen und stellen erst dann die weitere Teilung ein. Sehr oft sind noch nach 24 Stunden die blockierten Keime völlig unverändert am Leben (Fig. 3a), während die gleich alten Kontrollkeime bereits ein kompliziertes Zellmuster besitzen, in dem die beiden großen

¹ F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).

² W. VON MOELLENDORFF, Z. Zellforsch. 32, 35 (1942).

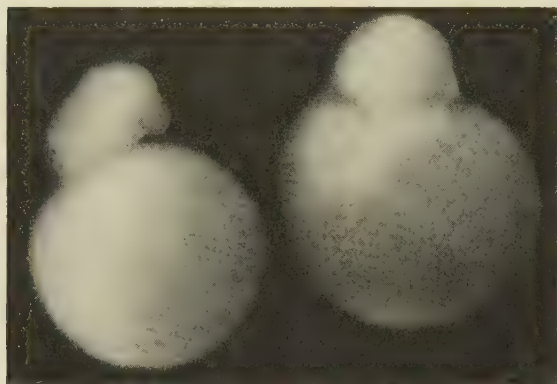
³ H. LETTRÉ, Naturwiss. 30, 34 (1942).

¹ F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 48, 559 (1941).

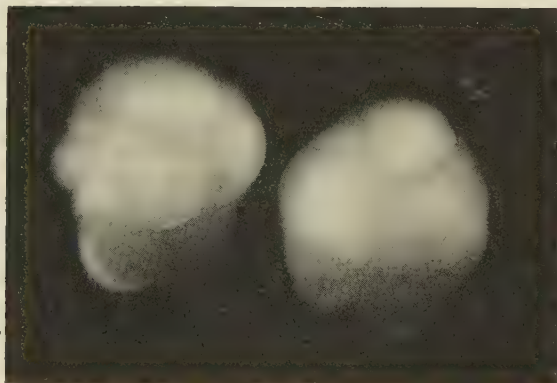
² P. GASCHE, Rev. suisse Zool. 50, 262 (1943).

Zellen, die Ektoderm und Mesoderm bilden, die Somatoblasten (Fig. 3b) besonders hervortreten. 2. Die Zellteilung kann weiterlaufen, aber stark gestört sein, so daß es zu keiner Embryobildung kommt. 3. Die Furchung verläuft normal.

Als antimittotisch bezeichnen wir nur die Stoffe, die instande sind, innerhalb bestimmter Konzentrationsbereiche die Eier von *Tubifex* als Ein- oder Zweizeller zu blockieren, ohne die Keime abzutöten (Fig. 3).



a



b

Fig. 3. a Lebende, als Zweizeller durch Colchicin blockierte Eier von *Tubifex* nach 24 Stunden; b Gleich alte, unbehandelte Geschwisterkeime mit Somatoblasten. (Photo Woker.)

Wir können nun nach dem Grade der Wirksamkeit zwei Gruppen unterscheiden: schwachwirksame und hochwirksame Antimitotika.

Antimitotikum	Wirksame Minimalkonzentration (Tubifextest)
Äthylalkohol	1: 20
Äthyläther	1: 50
Thioharnstoff	1: 100
Chloroform	1:1000
Trichlorbutylalkohol.	1:1000
Chloralhydrat	1:2000
Phenylurethan	1:5000

Die antimittotische Wirkung der meisten Stoffe, die bei *Tubifex* nur in starken Konzentrationen wirksam sind, ist schon länger bekannt. Anders liegen die Verhältnisse bei den hochwirksamen Antimitotika. Die teilungshemmende Wirkung des Colchicins an tierischen Zellen wurde zuerst von LITS¹, diejenige des Stilböstrols von TÖNDURY² und die der Chinone 1942 in unserem Institut³ gefunden (Fig. 4).

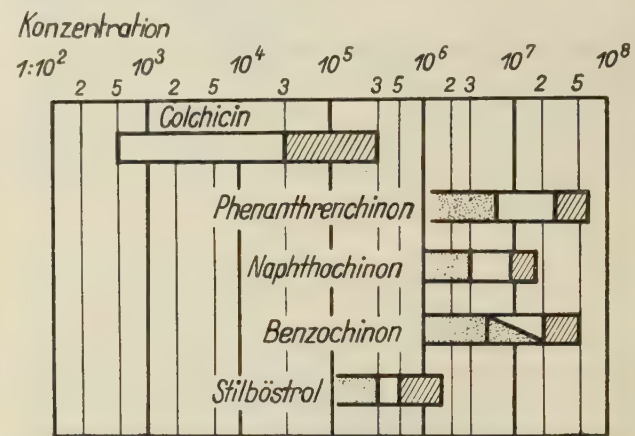


Fig. 4. Die Wirkungsbreite antimittotischer Stoffe. Der antimittotische Bereich wird nach links vom zytolytischen Bereich (punktiert), nach rechts vom entwicklungsstörenden Bereich (schraffiert) begrenzt (HUBER⁴).

Antimitotikum	bei <i>Tubifex</i> antimitotisch wirksame Mini- malkonzentration
Stilböstrol (LÜSCHER ⁵)	1: 300 000
Colchicin (WOKER ⁶)	1: 30 000
Benzochinon (LEHMANN ³ , LEHMANN und HADORN) ⁷	1: 2 000 000
Naphthochinon (LEHMANN ³ , HUBER ⁷)	1: 9 000 000
Phenanthrenchinon (HUBER ⁴)	1: 30 000 000

Wir haben gezeigt (LEHMANN und HADORN)⁸, daß man aus der antimittotisch wirksamen Minimalkonzentration allein keine sicheren Schlüsse auf die Stoffmengen ziehen kann, die von den Eiern aus der Lösung aufgenommen werden. Das haben wir aus dem Verhalten von Keimen erschlossen, die in sehr kleinen Mengen einer Colchicin- oder Benzochinonlösung gezüchtet wurden. So entzogen 4 Eier aus 35 cm³ Benzochinonlösung, die 165 · 10⁻¹⁰ g Substanz enthält, mindestens

¹ F. J. LITS, Arch. Méd. expér. 11, 811 (1936).
² G. TÖNDURY, Roux'-Arch. 142, 1 (1943).
³ F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Revue suisse Zool. 52, 342 (1945).
⁴ W. HUBER, Rev. suisse Zool. 54, 136 (1947).
⁵ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 52, 349 (1945).
⁶ H. WOKER, ib. 51, 109 (1944).
⁷ F. E. LEHMANN und H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).
⁸ W. HUBER, Rev. suisse Zool. 52, 354 (1945); 54, 61 (1947).

90% des vorhandenen Benzochinons während einer Stunde. 3 weitere Eier, die in die ausgezogene Lösung eingebracht wurden, entwickelten sich normal. Systematische Versuche (Fig. 5) ergaben, daß $20\text{--}25 \cdot 10^{-10}\text{ g}$ pro Keim genügen, um die Mitose zu blockieren, $16 \cdot 10^{-10}\text{ g}$ pro Keim stören die Furchung, und Mengen kleiner als $6 \cdot 10^{-10}\text{ g}$ lassen die Normalentwicklung zu. Mit dieser Methode ist es also möglich, bei *Tubifex*-

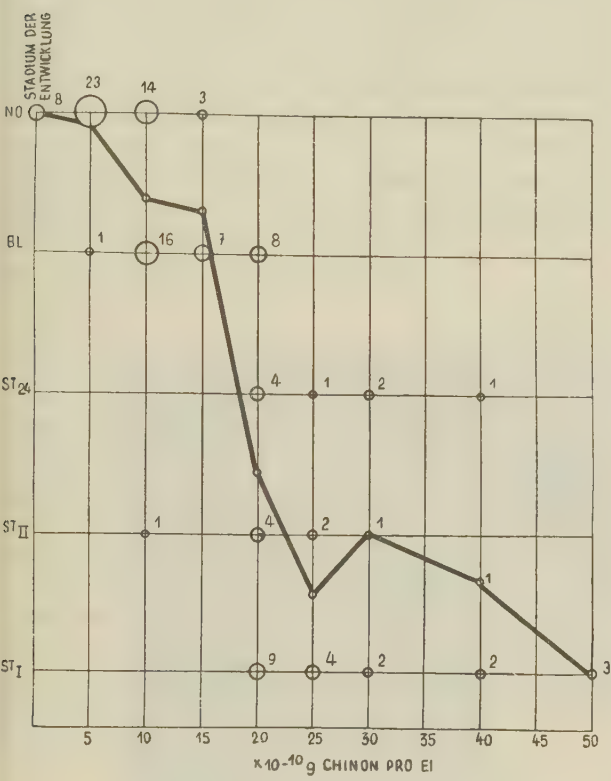


Fig. 5. Die Entwicklungsleistung von *Tubifex*keimen in Abhängigkeit von der absorbierten Menge Benzochinon (biologische Titration). Auf der Ordinate die Hemmungsstufen: Stop als Einzeller (*St_I*), Stop als Zweizeller (*St_{II}*), Stop nach 24 Stunden (*St₂₄*), gestörte Entwicklung (*BL*), normale Entwicklung (*No*); willkürliche Einheiten. Auf der Abszisse die Chinonmenge pro Keim in 10^{-10} g (LEHMANN und HADORN¹).

Auf der Ordinate die Hemmungsstufen: Stop als Einzeller (*St_I*), Stop als Zweizeller (*St_{II}*), Stop nach 24 Stunden (*St₂₄*), gestörte Entwicklung (*BL*), normale Entwicklung (*No*); willkürliche Einheiten. Auf der Abszisse die Chinonmenge pro Keim in 10^{-10} g (LEHMANN und HADORN¹).

eiern die Stoffmengen zu ermitteln, die zur Blockierung eines Eies einer Lösung entzogen werden müssen. Es ist das gleichsam eine «biologische Titration». Analoge Versuche wurden mit kleinen Colchicinmengen ausgeführt. Dabei zeigte sich, daß aus einer Lösung von 1:30000 sehr wenig Substanz von den Eiern aufgenommen wird. Nach unseren Schätzungen muß diese Menge kleiner sein als $11,7 \cdot 10^{-10}\text{ g}$ pro Ei; sie ist also in derselben Größenordnung wie die antimitotische Menge des Benzochinons. Züchten wir aber *Tubifex*-eier in größeren Flüssigkeitsmengen, so sehen wir, daß im Falle des Benzochinons die antimitotische Minimalkonzentration 1:2000000 ist, für das Colchicin beträgt

sie jedoch 1:30000. Verschiedene andere Beobachtungen legen die Erklärung nahe, daß Benzochinon relativ rasch auch aus verdünnten Lösungen, das Colchicin aber nur aus relativ konzentrierten Lösungen langsam in die Keime eindringt. Es sagt also die Bestimmung der antimitotischen Minimalkonzentration allein nichts Entscheidendes über die Wirksamkeit eines Antimitotikums aus, es sollte auch stets die Stoffmenge ermittelt werden, die ein Keim der Lösung wirklich entzieht.

Es genügt nicht, die Wirkung von Antimitotika nur nach der quantitativen Seite hin zu kennzeichnen. Es müssen auch mit Hilfe feinerer, insbesondere zytologischer Methoden die Unterschiede in der Wirkungsqualität deutlich gemacht werden. Ein Vergleich der verschiedenen hochwirksamen Antimitotika untereinander läßt einige Unterschiede deutlich werden. Wir können zwei Wirkungstypen^{1,2} unterscheiden: im einen Falle wird die Plasmataktivität weitgehend gehemmt, ohne daß der Kernapparat sehr stark geschädigt erscheint. Eine solche *inhibitive* Wirkung zeigen das Benzo- und das Naphthochinon. Im anderen Falle steht eine schwere Schädigung oder sogar völlige Auflösung des Kernapparates im Vordergrund, ohne daß die vitale Struktur des Plasmas wesentlich zu leiden scheint. Diese *destruktive oder karyoklastische* Wirkung ist ausgesprochen beim Colchicin, beim Stilböstrol und beim Phenanthrenchinon. Es ist von Interesse, daß die beiden niedrigen Chinone deutlich andere Wirkungen entfalten als das Phenanthrenchinon, das dem Colchicin sowohl strukturell als auch in seiner Wirkung wesentlich näher steht. Das Stilböstrol, das nicht in seiner Konstitution, wohl aber in seinen Wirkungen den Sterinen verwandt erscheint, zeigt auch als Antimitotikum nähere Beziehungen zu den Stoffen mit Phenanthrenkern.

Im allgemeinen können wir sagen, daß jedes bei *Tubifex* geprüfte Antimitotikum im ganzen ein charakteristisches Wirkungsbild gibt. Es müssen also zwischen Konstitution und Wirkung bestimmte Beziehungen bestehen.

Welche Zellsysteme innerhalb der Zellen angegriffen werden, ist noch völlig unbekannt. Chinone sind als starke Fermentgifte bekannt, zugleich wissen wir aber auch, daß sie die Struktur der Proteine verändern (siehe HADORN und LEHMANN³). Welche Wirkung bei der Mitosehemmung die Hauptrolle spielt, kann heute noch nicht entschieden werden. Immerhin ist für die blasenziehenden Stoffe, die Vesikanzien, die nach amerikanischen Angaben (GILMAN und PHILIPS⁴) z.T. stark antimitotisch wirken, von DIXON und NEEDHAM⁵ an-

¹ F. E. LEHMANN, Verh. schweiz. Physiol. 1942; Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).
² W. HUBER, Rev. suisse Zool. 52, 354 (1945); 54, 61 (1947).
³ F. E. LEHMANN und H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).
⁴ A. GILMAN und S. P. PHILIPS, Science 103, 400 (1946).
⁵ M. DIXON und M. NEEDHAM, Nature 158, 432 (1946).

¹ F. E. LEHMANN und H. HADORN, Helv. physiol. acta 4, 11 (1946).

gegeben worden, daß ihnen allen gemeinsam eine sehr starke Hemmung der Hexokinase sei. Damit ist aber nicht gesagt, daß für die übrigen Antimitotika Ähnliches gelte. Jedenfalls verdient die Ferment- und Strukturwirkung der Antimitotika in Zukunft ein starkes Interesse.

5. Die Hemmung der Schwanzregeneration der *Xenopus*-larve durch Colchicin

Es ist schon lange bekannt, daß bei den Regenerationsvorgängen der Wirbeltiere reichlich Zellteilungen auftreten. Wir haben nun geprüft, wie weit das Regenerationsgeschehen durch antimitotische Stoffe verändert werden kann. Als besonders wirksam hat sich das Colchicin erwiesen (LEHMANN, BERNHARD, HADORN und LÜSCHER¹). Es vermag in bestimmten Ver-

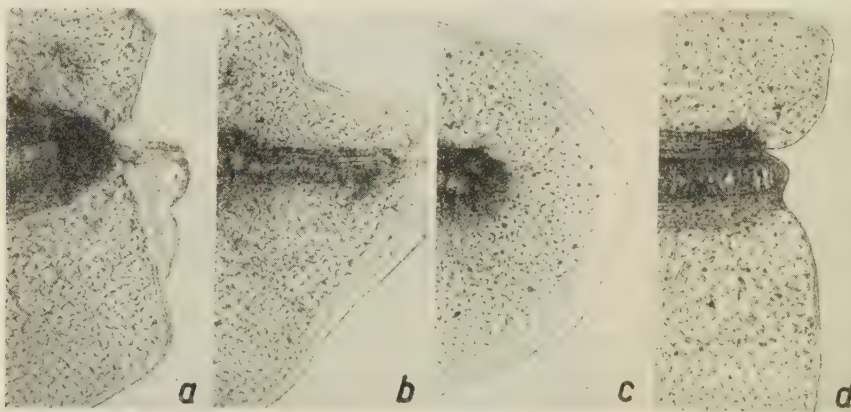


Fig. 6. Die drei Typen der Regenerationshemmung nach Kurzbehandlung mit Colchicin; *a* und *b* verlangsamte Regeneration nach 6 und 10 Tagen; *c* Bildung eines kaudal abgerundeten Flossensaumes ohne Regeneration von Neuralrohr, Somiten und Chorda (nach 28 Tagen); *d* vollständiges Ausbleiben der Regeneration (nach 23 Tagen) (LÜSCHER²).

suchsanordnungen die Regeneration des Schwanzes der *Xenopus*larve teilweise oder völlig zu blockieren (Fig. 6). Nachdem diese Tatsache gesichert war, galt es festzustellen, ob die Hemmung der Regeneration wirklich auf einer Hemmung der Mitoseaktivität beruht oder ob noch andere Faktoren beteiligt seien.

Mit drei verschiedenen Methoden läßt sich die Schwanzregeneration völlig blockieren: 1. *Dauerbehandlung*. Werden Larven in einer Colchicinlösung von 1:100000 während 10 Tagen gezüchtet, so unterbleibt die Regeneration, ohne daß die Tiere dabei schwere toxische Schäden erkennen lassen. 2. *Kurzbehandlung*. Kaulquappen, die unmittelbar nach der Amputation während 60 min in einer Colchicinlösung von 1:2000 gebadet wurden, regenerierten ebenfalls in den meisten Fällen nicht (LÜSCHER³). Es genügt also

die Colchicinmenge, die vom Amputationsstumpf während 1 Stunde aufgenommen wird, um die in den folgenden Tagen einsetzenden Regenerationsvorgänge zu verhindern. Der gleiche Effekt kann auch durch zweier- oder sechsstündige Behandlung in einer Colchicinlösung von 1:50000 erzielt werden (eigene unveröffentlichte Versuche). 3. *Lokalbehandlung*. Narkotisierten Larven wird in einer feuchten Kammer ein mit Colchicinlösung getränktes Filtrierpapierstück von 2 mm² auf den Amputationsstumpf während einer halben Stunde aufgelegt (Fig. 7). Auch mit dieser Methode gelingt es, die Regeneration völlig zu blockieren, wobei die Schädigung der behandelten Tiere minimal bleibt (LEHMANN¹).

Alle unsere Befunde weisen darauf hin, daß das Colchicin durch die offene Wunde direkt auf das Gewebe der Amputationszone einwirkt. Dadurch wird das Regenerationsvermögen der Gewebe in der Wundzone während etwa 3 Tagen so weit herabgesetzt, daß die Regeneration nicht anlaufen kann. Später wird die Regenerationsfähigkeit wieder erlangt. Es besteht in dieser Hinsicht ein grundsätzlicher Unterschied zur Wirkung der Röntgenstrahlen. Bestrahlte Schwänze oder Extremitäten verlieren für immer ihr Regenerationsvermögen, während dieses durch Colchicin nur vorübergehend aufgehoben wird (SCHEREMETJEW und BRUNST², BUTLER³).

Von besonderem Interesse ist ferner die Feststellung LÜSCHERS⁴, daß junges Regeneratsgewebe besonders colchicinempfindlich ist. Wird an einem schon angelegten, 3–5 Tage alten Regenerat ein kleiner Einschnitt angebracht, der das Eindringen von Colchicin ermöglicht, so hat eine Kurzbehandlung von 1 Stunde mit Colchicin von 1:2000 zur Folge, daß das Regenerat wieder vollkommen abgebaut wird.

Wie weit läßt sich nun die Ursache der Regenerationshemmung aufklären? LÜSCHER hat in einer eingehenden histologischen Untersuchung⁵ zeigen können, daß die Hemmung der Regeneration vor allem bedingt wird durch die Störungen des Mitosegeschehens im Bereich der Regenerationszone. Während der ersten drei Tage wird ein Regenerat gebildet, das

¹ F. E. LEHMANN, W. BERNHARD, H. HADORN und M. LÜSCHER, Exper. 1, 232 (1945).

² M. LÜSCHER, Helv. physiol. acta 4, 465 (1946).

³ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 683 (1946); Helv. physiol. acta 4, 465 (1946).

¹ F. E. LEHMANN, Arch. Klaus-Stiftung 21, 305 (1946).

² E. A. SCHEREMETJEW und V. V. BRUNST, Bull. Biol. et Méd. expér. U.R.S.S. 6 (1938).

³ E. G. BUTLER, Anat. Rec. 62, 295 (1935).

⁴ M. LÜSCHER, Helv. physiol. acta 4, 465 (1946).

⁵ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 683 (1946).

hauptsächlich von zuwandernden Zellen aufgebaut wird und bei den Mitosen fast keine Rolle spielen. Diese Phase wird denn auch durch das Colchicin nicht beeinträchtigt. Am dritten Tag setzen dann Mitosen im Stumpf und am vierten Tag Mitosen im Regenerat ein, also in dem Moment, in dem die regenerierenden Organe auszusprossen beginnen.

Nun macht sich die Wirkung des Colchicins geltend. Im Stumpf werden 55–70% der Mitosen blockiert und die Zellen gehen zugrunde. Dadurch entsteht ein Zellverlust. Dieser wird dadurch kompensiert, daß der Stumpf etwas schrumpft, so daß die Zelldichte nicht verringert wird. Das Regenerat, gebildet durch zugewanderte Zellen, verkleinert sich nun wieder, da seine Zellen in den Stumpf zurückwandern. Meist verschwindet es völlig. Dies ist etwa am fünften Tag der Fall. Da zu diesem Zeitpunkt die Colchicinwirkung, appliziert durch Kurzbehandlung, nachläßt, so ist von die-

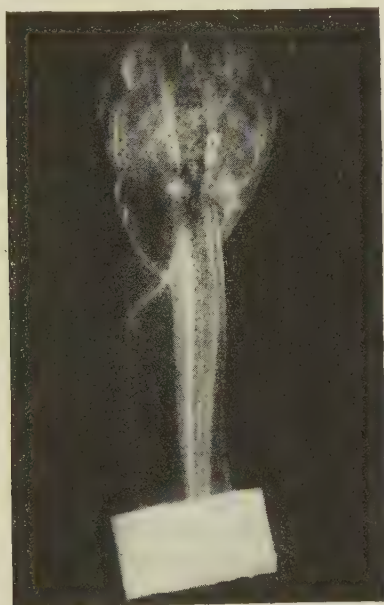


Fig. 7. Lebendphoto einer narkotisierten *Xenopus*larve mit Filtrierpapierstück, das den Amputationsstumpf bedeckt. (Photo Andres.)

sem Stadium an wieder eine Regeneration möglich. Sie setzt auch in einzelnen Fällen ein, wobei entweder nur Flossensaum oder aber ein vollständiges Regenerat gebildet werden kann.

Auch die Rückbildung eines jungen Regenerates nach einmaliger Colchicinbehandlung beruht auf dem Zerfall von zahlreichen Mitosestadien, der kurz nach der Behandlung einsetzt. Die verbleibenden Zellen scheinen dann ebenfalls in den Stumpf zurückzuwandern, da auch dort durch Absterben mitotischer Zellen eine Zellverdünnung erfolgte. Die Reaktion eines jungen Regenerates ist deshalb besonders stark, weil im 5–7-tägigen Regenerat besonders viele Zellteilungen auftreten.

Auffallend ist es, daß Colchicin bei tierischen Zellen viel destruktiver als bei pflanzlichen Zellen wirkt. Auch bei *Xenopus* fand LÜSCHER, daß die Großzahl der blockierten Zellen degeneriert und daß nur ausnahmsweise polyploide Ruhekerne restituiert werden. Somit kann Colchicin in der entwicklungsphysiologischen Methodik vor allem als Mittel benutzt werden, um selektiv in Teilung begriffene Zellen abzutöten, wobei ruhende Zellen weitgehend geschont werden. Nach den Versuchen von LÜSCHER¹ hat Colchicin neben der antimitotisch-destruktiven Wirkung auch einen ausgesprochen *aktivierenden Einfluß auf teilungsbereite Zellen*.

Larven, die einige Tage vor Versuchsbeginn gehungert haben und während des Versuches ohne Futter gehalten werden, sind imstande, eine abgeschnittene Schwanzspitze zu regenerieren. Dabei treten in der Regenerationszone deutlich mehr Mitosen auf als in den ruhenden Schwanzbereichen, die infolge des Hungerzustandes fast mitosefrei sind. Werden nun entsprechend behandelte Hungertiere nach der Amputation einer Behandlung mit Colchicin von 1:100 000 unterworfen, dann findet sich zwischen dem dritten und siebten Tage nach der Amputation eine Menge blockierter Mitosen im Bereich der Amputationszone, und zwar ist ihre Zahl um ein Vielfaches höher als bei den Kontrolltieren (Fig. 8). Dagegen ist bereits 0,9 mm von der Amputationszone keine Erhöhung der Mitosezahlen festzustellen. Colchicin bewirkt offenbar also nur dort eine Erhöhung der Mitoserate, wo sich das Schwanzgewebe im Zusammenhang mit der Regeneration in einem besonderen Aktivitätszustand befindet. LÜSCHER hat also in diesem Fall den Nachweis einer «*imminence caryocinétique*» im Sinne DUSTINS², einer *erhöhten Teilungsbereitschaft* erbracht. Man darf also annehmen, daß bestimmte Gewebe mit erhöhter Teilungsbereitschaft durch Colchicin zu einer eigentlichen Mitoseepidemie veranlaßt werden können und daß es dadurch in relativ kurzer Zeit zu einem erheblichen Zellverlust in dem betroffenen Gewebe kommt.

Ich habe diese Überlegung an einem weiteren Objekt, das eine starke Zellvermehrung zeigt, nämlich der Hinterbeinknospe der Krallenfroschlarve, auf ihre Richtigkeit geprüft. Junge Hinterbeinanlagen wurden einer Lokalbehandlung mit Colchicin unterworfen³. Dies bewirkte in der Folge eine z. T. sehr starke Unterentwicklung der behandelten Hinterbeine (LEHMANN⁴). Herr cand. phil. A. BRETSCHER hat es nun übernommen, die genannten Reaktionen genauer zu analysieren.

¹ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 1, 683 (1946).

² A. DUSTIN, Arch. exper. Zellforsch. 22, 395 (1939).

³ Nach Abschluß des Manuskriptes habe ich festgestellt, daß M. L. GABRIEL mit einer analogen Methode bei Hühnerembryonen Entwicklungsstörungen der Hinterbeine erhalten hat (J. exp. Zool. 101, 339 (1946)).

⁴ F. E. LEHMANN, Arch. Klaus-Stiftung 21, 305 (1946).

Colchicin scheint bei Amphibien jedoch nur dort wirken zu können, wo eine Zellvermehrung durch Mitose erfolgt. BERNHARD (Rev. suisse Zool. im Druck) fand nun bei Larven von *Rana* am Amputationsstumpf kleine, z. T. rasch wachsende Zellwucherungen, deren Zellen sich höchstwahrscheinlich amitotisch

Schwanzspitze in Colchicinlösungen eingebracht worden waren. In 3–11% der Fälle traten hier nach einigen Tagen atypische Epithelwucherungen auf, während die normale Regeneration völlig blockiert war. Es wäre möglich, daß dieser Befund BERNHARDS einen Hinweis für die weitere Analyse colchicinresistenter Tumoren gibt.

6. Tumorstadium und Antimitotika

Neben normalen Bildungsprozessen, die auf einer starken Zellvermehrung beruhen, gibt es auch abnorme Gewebewucherungen mit reichlicher Neubildung von Zellen, die Geschwülste oder Tumoren, die insbesondere beim Menschen im vorgerückteren Alter eine wesentliche Rolle als Krankheits- oder Todesursache spielen. DUSTIN, der Entdecker der ersten wirksamen Antimitotika, hat denn auch schon in den dreißiger Jahren begonnen, die Wirkung von teilungshemmenden Stoffen auf Tumoren zu studieren. Seither ist diese Forschungsrichtung weiter ausgebaut worden, insbesondere in den angelsächsischen Ländern. Durchschlagende Resultate sind bis heute keine erzielt worden. Es wird aber jetzt schon klar, daß ein weiteres erfolgreiches Vordringen auf dem eingeschlagenen Wege nur dann möglich sein wird, wenn die klinische und die entwicklungsphysiologische Forschung eng zusammenarbeiten. Im folgenden sollen die Resultate der Tumorbefreiung durch Antimitotika nur insoweit erörtert werden, als sie entwicklungs- und zellphysiologische Fragen betreffen.

Drei Stofftypen stehen heute im Vordergrund des Interesses: Colchicinartige Stoffe, Urethane und B-Chloräthylamine.

Bereits LITS¹, der im Laboratorium von DUSTIN die Wirkung des Colchicins auf tierische Zellen entdeckt hatte, hat versucht, Tumoren zur Rückbildung zu veranlassen. Anschließend an die Versuche von LITS wurden zahlreiche weitere Experimente angestellt, wobei oftmals intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von Colchicin verabreicht wurden. Die Ergebnisse sind von LUDFORD² zusammenfassend erörtert worden. Wohl gelingt es, Tumoren zu einer gewissen Rückbildung zu bringen, insbesondere auch dadurch, daß die teilungsbereiten Zellen der Kapillaren sehr leicht zugrunde gehen und damit die Blutversorgung des Tumors reduziert wird. Aber die erforderlichen therapeutischen Dosen liegen so nahe bei den toxischen Dosen, daß eine längere Behandlung nicht möglich ist. Ferner beginnen die Tumoren nach einer Zeit der Hemmung wieder stärker zu wuchern.

Unsere Versuche an Amphibien haben analoge Resultate ergeben. Werden regenerierende Kaulquappen dauernd in Colchicin gehalten, dann liegt die wirksame regenerationshemmende Dosis in der Nähe der letalen Dosis. Die Beobachtungen von BERNHARD über die

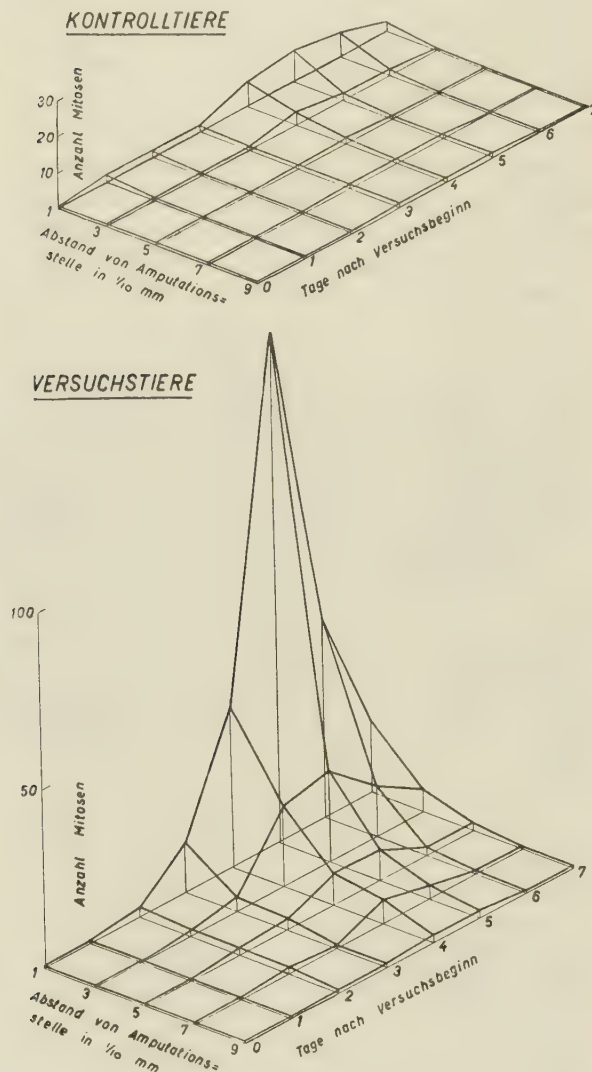


Fig. 8. Die Mitosehäufigkeit in der Amputationszone bei unbehandelten und mit Colchicin behandelten hungernden Larven von *Xenopus* während 7 Tagen (LÜSCHER¹).

tisch vermehrten, denn in ihnen konnten nur sehr selten Mitosen gefunden werden. Diese «Epitheliome» waren gegen die Colchicinbehandlung resistent und wuchsen in einer Colchicinlösung weiter, in der jede normale Regeneration blockiert war. Es scheint also, daß Wucherungen, in denen die amitotische Zellvermehrung vorwiegt, viel weniger empfindlich gegen Colchicin sind, als mitosebereite Regenerationszellen. BERNHARD hat die Epitheliome bei Larven von *Rana* gefunden, die unmittelbar nach der Amputation der

¹ M. LÜSCHER, Rev. suisse Zool. 53, 481 (1946).

¹ F. J. LITS, Arch. Méd. expér. 11, 811 (1936).

² R. J. LUDFORD, J. nat. Cancer Inst. 6, 89 (1945).

Colchicinresistenz von Epitheliomen am Kaulquappenschwanz legen die Frage nahe, ob beim Wiederbeginn des Wachstums der colchicinbehandelten menschlichen Tumoren vor allem Zellen eine Rolle spielen, die sich amitotisch vermehren. Denn diese könnten colchicinresistent sein.

Etwas günstiger gestalteten sich Versuche mit lokaler Applikation des Colchicins. Bereits LITS hat eine Colchicinalbe hergestellt und sie Mäusen lokal eingegeben. Besonders SENTIN¹ und CRAMER und BRODERSEN² haben diese Behandlung in größerem Maßstab gegenüber Hauttumoren angewandt. Sie berichten über positive Ergebnisse, die allerdings noch dreijähriger Nachbeobachtung bedürfen. Der Vorteil liegt darin, daß höhere Dosen verwendet werden können, ohne daß schwere Allgemeinschäden auftreten.

Diese Feststellungen gehen mit den unsrigen an Amphibien parallel. Die lokale Behandlung des Amputationsstumpfes mit Colchicin ist ebenso wirksam und schädigt die Tiere viel weniger, als wenn sie gänzlich in der Gifflösung gehalten werden. Aus den Versuchen von LÜSCHER ergibt sich zudem, daß das lokal applizierte Colchicin relativ fest im Gewebe verankert bleibt und sich kaum ausbreitet. Ebenso wenig scheint es bei den Amphibien in größeren Mengen aus dem Gewebe in die Blutbahn überzutreten. Auf Grund unserer entwicklungsphysiologischen Befunde können somit die Chancen einer lokalen Anwendung von Colchicin als besser beurteilt werden als diejenigen einer Allgemeinanwendung. Ob die Colchicintherapie einmal in irgendeiner Form gegenüber Tumoren Wesentliches leisten wird, das läßt sich heute nicht voraussagen. Hier kann nur die Erfahrung entscheiden.

Erst in allerletzter Zeit sind Versuche mit *Phenylurethan*, das schon lange als Antimitotikum bekannt war, von HADDOW³ publiziert worden. Er fand, daß das Wachstum des Walker-Karzinoms bei der Ratte sehr stark gehemmt und daß auch die Leukämie des Menschen günstig beeinflusst werden konnte. Über die feinere antimitotische und zellphysiologische Wirkungsweise des Phenylurethans ist bis jetzt wenig Genaues bekanntgeworden⁴.

Ebenfalls erst im Jahr 1946 ist die zusammenfassende Publikation von GILMAN und PHILIPS⁵ erschienen, in der über die antimitotischen Wirkungen der *B-Chloräthylamine* (den nächsten Verwandten des Senfgases oder des Yperits) berichtet wird. Diese recht toxischen und reaktionsfähigen Verbindungen blockieren eine ganze Anzahl von Fermenten, sie hemmen die Teilung des Seeigeleies und die Mitosen des Am-

phibienembryos. Wie weit sie in ihrer Wirkungsweise derjenigen des Colchicins nahekomen, ist noch nicht festgestellt. Klinisch wurden sie in USA. gegenüber verschiedenen Wucherungen des lymphoiden Gewebes angewandt, und zwar mit Hilfe intravenöser Injektionen. Bei Hodgkins' Krankheit ergaben sich positive Resultate, wenige gute bei Lymphosarkom und unbefriedigende bei Leukämie. Auch hier scheinen die wirksamen Dosen sehr nahe bei den toxischen zu liegen. Über lokale Applikation ist bis jetzt noch nichts bekanntgeworden.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Aufindung sehr wirksamer Antimitotika auch der Chemotherapie von Tumoren neue Anregungen vermittelt hat. Aber entscheidende Erfolge sind bis jetzt nicht erzielt worden, da alle bisher untersuchten Stoffe sehr toxisch sind. Eine wichtige Aufgabe wird es sein, verfeinerte Methoden zur lokalen Applikation zu schaffen, gleichsam eine Art von *«topochemischer Chirurgie»*, die sich in ihren ersten Ansätzen bei unseren entwicklungsphysiologischen Versuchen an Amphibien gut bewährt hat. Vor allem aber stellen sich der reinen Grundlagenforschung für die nächste Zukunft in der genauen Wirkungsanalyse der Antimitotika wesentliche und dringende Aufgaben.

7. Wirkungsanalyse der Antimitotika als allgemein biologische Aufgabe

Eine Reihe von Fragestellungen allgemein biologischer Art hat sich aus unseren Untersuchungen ergeben, die im folgenden kurz umrissen sei.

a) Die experimentelle Dissoziation des Mitosegeschehens während der Furchungsteilungen in die Leistungen des Kernapparates und des Plasmasystems insbesondere der Zellrinde mit chemischen Mitteln.

b) Die Feststellung bestimmter Funktionszustände in Geweben, insbesondere der Mitosebereitschaft mit der Colchicinmethode, ferner die genauere Analyse des Regenerationsgeschehens mit bestimmten Stoffen.

c) Die entwicklungsphysiologische Analyse der verschiedenen möglichen Behandlungsweisen: Dauer- und Kurzbehandlung ganzer Tiere in Lösungen sowie zeitlich beschränkte Lokalbehandlung bestimmter Körperteile.

d) Die Beziehungen zwischen antimitotischer Wirksamkeit und der chemischen Konstitution¹, insbesondere die Veränderung der Wirkungsweise in der Chinonreihe².

e) Die Beeinflussung bestimmter Fermentsysteme durch Antimitotika. Es sei erinnert an die Wirkung der Chinone, an die *«Substances thioloprives»* von BACQ³ und die Feststellung von DIXON und NEED-

¹ P. SENTIN, L'action des toxiques sur la cellule en division. Effet de la colchicine et du chloral sur les mitoses de tissus normaux et sur quelques tumeurs malignes. Montpellier 1941.

² H. CRAMER und H. BRODERSEN, Dtsch. med. Wschr. 74, 494 (1944).

³ A. HADDOW und W. A. SEXTON, Nature 157, 500 (1946).

⁴ S. MOESCHLIN, Exper. 3, 195 (1947).

⁵ A. GILMAN und S. P. PHILIPS, Science 103, 400 (1946).

¹ H. LETTRÉ, Naturwiss. 75-86 (1946).

² O. HOFFMANN-OSTENHOF, Exper. 3, 137, 176 (1947).

³ Z. M. BACQ, Exper. 2, 349 (1946).

HAM¹, daß sämtliche blasenziehenden Substanzen die Hexokinase inaktivieren.

Die Bearbeitung der genannten Probleme wird kaum unmittelbar praktisch verwendbare Resultate liefern. Aber sie hilft mit, die sichere Grundlage zu schaffen, auf der die praktisch orientierte Erforschung der Antimitotika, z. B. in der Klinik, weiterbauen kann, die ihrerseits der entwicklungsphysiologischen Forschung neue Fragen und Anregungen zukommen lassen wird.

Diese Überlegungen mögen erkennen lassen, daß die Scheidung der Forschung in reine und angewandte nicht glücklich ist. Die Methoden ernsthafter Forschung bauen in der reinen wie in der angewandten Forschung auf denselben Grundsätzen auf. Es ist nie vorauszusehen, welche Tragweite eine gefundene Einsicht haben wird, wie weit sie der allgemeinen Erkenntnis und wie weit unmittelbaren Nützlichkeitsansprüchen dienen wird. Gerade die Entdeckungsgeschichte der Antimitotika zeigt dies in aller Deutlichkeit. Wir haben daraus die Lehre zu ziehen, daß die Zielsetzungen der Entwicklungsphysiologie wie der Klinik wohl nur dann auf Erfüllung rechnen können, wenn Entwicklungsphysiologen und Mediziner bei der Erforschung der Antimitotika aufs engste zusammenarbeiten.

Summary

According to modern views the mitotic activity of a tissue is determined by its actual morphogenetic activity. This holds true especially for regenerating and tumor tissues. There we find a relatively high number of cells ready for mitosis and concomitant with this

¹ M. DIXON und M. NEEDHAM, *Nature* 158, 432 (1946).

a specific metabolic activity. It might be possible to influence morphogenetically active tissues by chemical influences, whereas resting tissues are not influenced. Furthermore it might be expected that it would be possible to dissociate the mechanism of cellular division by chemical means: the division of the nucleus and the protoplasm. Substances that suppress cellular division and therefore are called antimitotic substances may reduce either the mitotic activity in general, or may inhibit nuclear or plasmatic division. For the experimental analysis of antimitotic substances the eggs of the freshwater worm *Tubifex* and the regenerating tail of the *Xenopus* tadpoles proved to be especially well suited, as they are available during the whole year. The action of several narcotics and quinones on the egg of *Tubifex* has been studied, and a method was developed that allowed one to estimate the quantity of quinone absorbed by a single egg. There are two types of quinones, acting in a different way, the benzoquinone shows a more inhibiting action on the plasmatic division, whereas the quinone of phenanthrene has a strong destructive action on the nucleus. There seem to be correlations between chemical constitution and the mode of action of an antimitotic substance.

An analysis of the action of colchicine on the tail of the *Xenopus* larva is given, which is mainly based on the experimental work of LÜSCHER. LÜSCHER has found that colchicine blocks the regeneration by acting on cells which are ready for mitosis. These cells are forced to form a division spindle, are blocked in the metaphase, and dye later without being able to reconstitute a new resting nucleus. Colchicine acts also on the hind limb buds of *Xenopus*, where it causes a reduction of the developing limb. Small epitheliomas of the tail of *Rana* tadpoles, which contain almost no mitosis, are not influenced by colchicine (BERNHARD).

The actions of chemicals on tumors are discussed in connection with the results obtained on the eggs of *Tubifex* and the regenerating tail of the *Xenopus* larva.

Neuere Anschauungen über die Meteorologie und Klimatologie des Föhns

Von F. PROHASKA, Davos¹

1. Einleitung

Im Wettergeschehen Zentraleuropas ist der warme Südwind der Nordalpentäler eine so markante Erscheinung, daß es begreiflich ist, daß sich von jeher Fachmann und Laie um seine Erklärung bemüht haben, und es gibt kein Spezialproblem der Meteorologie und Klimatologie, über das bisher soviel publiziert worden ist wie über den Föhn. So steht schon seit Beginn einer wissenschaftlichen Wetterkunde die Entstehung des Föhns zur Diskussion, und der Altmeister der Meteorologie, JULIUS VON HANN², hat schon vor 80 Jahren die physikalische Erklärung des Föhneffektes gegeben.

¹ Physikalisch-Meteorologisches Observatorium Davos.

² J. v. HANN, Zur Frage über den Ursprung des Föhns, *Z. österr. Ges. Met.* 1, 257 (1866); Der Föhn in den österreichischen Alpen, *Z. österr. Ges. Met.* 2, 158 (1867).

Seit dieser Zeit sind eine große Zahl von wissenschaftlichen, halbwissenschaftlichen und populären Theorien und Darstellungen über das Zustandekommen dieses Föhneffektes veröffentlicht worden. Es ist nicht Aufgabe dieser Zeilen, einen historischen Überblick über die Föhntheorien zu geben. Das ist in der Schweiz schon des öfteren, vor allem in den letzten Jahren, geschehen¹. Dagegen soll gezeigt werden, wo die Föhnforschung derzeit steht und wie man sich heute die Mechanik des Föhneinbruches vorstellen kann. Außerdem hat die Anwendung des Föhnbegriffes in den letzten Jahren eine wesentliche Erweiterung erfahren, so daß auch noch die klimatologische Bedeutung des Föhns und die damit zusammenhängenden Fragen gestreift werden müssen.

¹ O. LEHMANN, Geschichte der Föhntheorie, *Vierteljahresschr. naturf. Ges. Zürich* 82, 45 (1937).

2. Definition des Föhns

Der Föhn ist eine Luftströmung, die durch Absteigen warm und trocken wird. Nur wenn man die Definition so knapp hält, ist es möglich, alle Erscheinungen zu erfassen, die in der modernen Meteorologie als «Föhn» bezeichnet werden. Die Ursache und die Bedingungen, unter denen dieses Absteigen der Luft erfolgt, ergeben dann erst seine Unterteilung in die zwei Hauptarten: in den Zyklonalföhn und in den Antizyklonalföhn. Der erstere ist es, den wir meinen, wenn wir vom Föhn schlechthin, vom Alpen- oder Südföhn sprechen. Dieser echte Föhn ist es auch, der zu vielen und oft stark umstrittenen Föhntheorien Anlaß gab. Über die Ursache des Antizyklonalföhns oder freien Föhns sind die Meinungen nicht geteilt, so daß wir uns darauf beschränken können, ihn nur kurz zu beschreiben und seine Wirkung auf das Großraumklima zu besprechen.

3. Der Zyklonalföhn

a) *Meteorologie.* Wie schon der Name sagt, handelt es sich hier um denjenigen Föhn, der einem zyklonalen Strömungssystem angehört. Sein Zustandekommen hängt jedoch davon ab, daß diese zyklonale Luftströmung über ein quer zur Strömungsrichtung liegendes Gebirge weht. In der Tat sind an fast allen Gebirgen der Erde unter diesen beiden Voraussetzungen föhnartige Fallwinde beobachtet worden, die wegen ihrer großen Wirkung auf Klima und Mensch meist schon seit altersher ihre eigenen Namen haben. Welches Stadium und welche Seite einer Zyklone diese Fallwinde hervorruft, hängt allerdings von der Lage der Zugstraßen der Zyklonen zur Lage der Gebirge ab. So verursacht z. B. an den Alpen die Vorderseite einer meist über Südwest- oder Westeuropa liegenden Depression den Südföhn der Nordalpentäler und ihre Rückseite, wenn das Tief nach Nordosteuropa gezogen ist, den Nordföhn der Südalpentäler. Im allgemeinen sind die Wetterlagen, die zu Föhnsituationen führen, seit langem bekannt, nicht nur für den Alpenföhn, sondern auch für die Fallwinde an den andern Gebirgen. Das Isobarenbild allein ist jedoch nicht entscheidend und gibt sozusagen nur die Disposition zu seinem Auftreten. Ausschlaggebend für seine Entwicklung sind vielmehr die speziellen Temperaturverhältnisse in der freien Atmosphäre über den betreffenden Gebieten.

Die Frage nach der Ursache des Heruntersteigens einer Luftströmung im Lee eines Gebirges ist so lange kein Problem, solange die Luft beim Absteigen trotz ihrer adiabatischen Erwärmung kälter und damit schwerer ist als die jeweils umgebende Luft, d. h. solange es sich um einen reinen Fallwind handelt. Die Erklärung des Auftretens von kalten Fallwinden, deren bekannteste in Europa die Bora und der Mistral sind, bot daher keinerlei Schwierigkeit, da als Ursache für sein Absteigen und seine große kinetische Energie

direkt die Temperaturdifferenz zwischen Fallwind und umgebender Luft angesehen wurde. Diese Betrachtungsweise *per analogiam* auf die Fallwinde angewendet, die nicht temperaturerniedrigend, sondern temperaturerhöhend wirken, wie vor allem der Südföhn der Nordalpentäler, mußte zu großen Schwierigkeiten führen, da mit einem Schlag die Hauptursache, nämlich das Absteigen durch die eigene Schwere, in Fortfall kam. Die ausschließliche Fragestellung nach dem Warum des Absteigens war Anlaß zu den vielen Föhntheorien, indem nur dieser *einen* Seite des Föhnproblems alle Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Daher blieb meistens die *andere* Seite des Föhnproblems: wieso es vorkommen kann, daß der Föhn trotz großer Windgeschwindigkeit in der Höhe nur sehr langsam in das Tal heruntersteigt oder oft tagelang *nur* in der Höhe wehen kann, *ohne* bis zum Talboden durchzudringen, unberücksichtigt. Da zudem der Föhn ein *Lokalwind* einzelner Täler ist, der sehr von den speziellen orographischen Verhältnissen beeinflusst wird, zeigt sein Ablauf oft beträchtliche Modifikationen. So wurde auf diese lokalen Unterschiede des Föhnverlaufes in den einzelnen Tälern zu großes Gewicht gelegt und jeweils eine andere Teilerscheinung als «Hauptursache für das Heruntersteigen des Föhns» angesehen; doch wurde dabei die *Gesamtheit* der den Föhn auslösenden Ursachen und seiner Begleiterscheinungen aus den Augen verloren.

Es waren die umfangreichen Untersuchungen H. VON FICKERS¹ im Innsbrucker Föhngebiet und die Bearbeitung der mittleren Verhältnisse bei Föhn im Alpenquerschnitt Lugano – Gotthard – Altdorf von K. FREY², die durch ihre richtige Fragestellung Klarheit in die umstrittenen Punkte brachten. Hiebei legte v. FICKER in Fortführung und Erweiterung der Föhntheorie von BILLWILLER das Hauptgewicht auf die Strömungserscheinungen, während FREY die Druck-, Temperatur- und Dichteverhältnisse zum Ausgangspunkt seiner Föhntheorie machte und somit die energetische Seite des Föhnproblems in den Vordergrund stellte. Eigene noch unveröffentlichte Bearbeitungen der großangelegten Föhnuntersuchungen im Glarnerland, die in den Jahren 1934/35 unter Leitung von W. MÖRIKOFER durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß sich auch hier der Ablauf des Föhns, abgesehen von kleinen, lokal bedingten Veränderungen, so vollzieht wie im Reußtal, aber auch wie im Innsbrucker Föhngebiet. Somit dürfte nur eine Zusammenfassung der Anschauungen v. FICKERS und FREYS allgemein für den Südföhn der Nordalpentäler Geltung haben.

¹ H. v. FICKER, Innsbrucker Föhnstudien, I und IV, Denkschr. Wiener Akad. d. Wiss., 78. und 85. Bd. – H. v. FICKER-DE RUDDER, Föhn und Föhnwirkung (mit ausführlichem Literaturverzeichnis). Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig, 1943.

² K. FREY, Beiträge zur Entwicklung des Föhns und Untersuchungen über Hochnebel, Diss. Basel 1944. Rentsch Söhne, Trimbach-Olten 1945.

Diese beiden Föhntheorien sind kurz folgende: Nach v. FICKER kann man drei Entwicklungsstadien unterscheiden, die schematisch in Fig. 1 wiedergegeben sind. Voraussetzung für das Zustandekommen eines Zyklonalföhns ist ein Antizyklonalföhn über den Alpen, mit andern Worten das Absinken von Luft in der Höhe über einem auf der Bodenwetterkarte mehr oder weniger gut ausgeprägten Hochdruckgebiet. Unter dem Einfluß einer über Westeuropa lagernden oder von Westen heranziehenden Depression bekommen vorerst die Luftmassen nördlich des Alpenhauptkammes eine Bewegungsrichtung zum Tiefdruckzentrum hin. Dadurch kommt über den Voralpen sowohl in der antizyklonal absteigenden und sich dadurch erwärmenden Luft der freien Atmosphäre als auch in

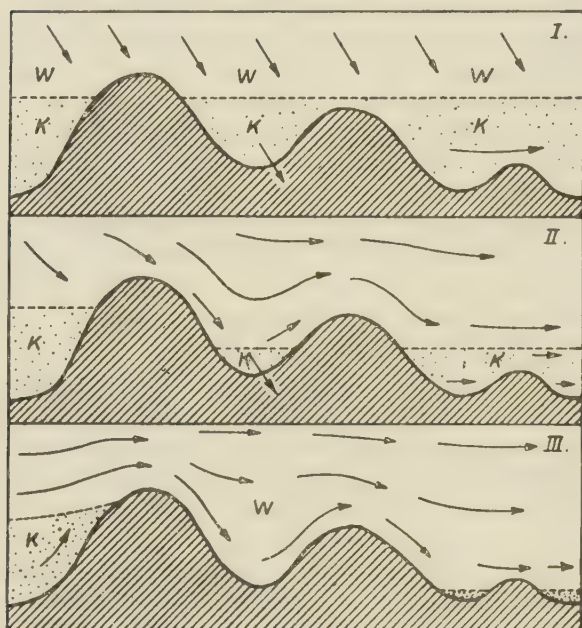


Fig. 1. Entwicklungsstadien des Südföhns nach v. FICKER.
K – Kaltluft, W = Warmluft.

der darunter lagernden Kaltluft der Nordalpentäler ein leichter Südwind auf (Fig. 1, Stadium I). Da die Kaltluft aus den Alpentälern herausfließt und ein horizontaler Zufluß wegen des Alpenmassivs im Süden nicht möglich ist, kann Ersatz für die abfließende Luft nur aus der Höhe kommen, was ein Tiefergreifen des Antizyklonalföhns zur Folge hat (Fig. 1, Stadium II). Den Höhepunkt der Föhnentwicklung und damit sein stationäres Stadium erreicht der Föhn erst dann, wenn im Luv des Alpenhauptkammes die Luft unter Kondensation aufsteigt, wodurch es zur Bildung einer Föhnmauer kommt, und im Lee unter adiabatischer Erwärmung wieder absteigt (Fig. 1, Stadium III).

Auf diese Weise kann in denjenigen Fällen das Tiefergreifen des Föhns erklärt werden, in welchen die Windgeschwindigkeit in der abströmenden Kaltluft und in der antizyklonal erwärmten Warmluft in der

Höhe schwach und nicht wesentlich verschieden ist. Doch kommen auch Föhnlagen vor, und diese sind in den Zentralalpen, vielleicht wegen der geringeren Entfernung zum westeuropäischen Tiefdruckgebiet, die weitaus häufigeren, bei denen dem Föhneinbruch im Tal ein wesentlich stärkerer Höhenwind vorausgeht. In diesen Fällen *verursacht* diese langsam abfließende Kaltluft nicht nur nicht das Herabsteigen des Föhns, sondern im Gegenteil, sie *verhindert* oft stunden- und tagelang den Durchbruch des Föhns bis zum Boden der Föhntäler. Die Ursache für die große Energie, mit der der Föhn dann bestrebt ist, nach unten Raum zu gewinnen, die Kaltluft beschleunigt auszuräumen und sich bis zum Talausgang durchzusetzen, liegt aber nicht nur in der Größe des Druckgradienten, sondern viel mehr, wie FREY nachweisen konnte, in den isobaren Temperaturgegensätzen, die zwischen dem Alpenhauptkamm und dem nördlichen Alpenvorland im gleichen Niveau bestehen.

FREY fand bei Föhn ein Temperaturgefälle vom Pilatus zum Gotthard von im Mittel 7° , in extremen Fällen sogar 10° C, so daß im gleichen Druckniveau über dem Alpenhauptkamm eine wesentlich dichtere Luft vorhanden ist als über den Voralpen. Daraus folgert FREY: «Durch diese räumliche Druck- und Temperatur- bzw. Dichteverteilung schneiden sich die isobaren und isosteren Flächen (Flächen gleichen Druckes und gleicher Dichte) auf der Leeseite, und es entsteht eine baroklines Feld. Dieses Solenoidfeld, das eine Zirkulation zur Folge hat, die vom Volumenazendenten zum Druckgradienten gerichtet ist, hat also eine absinkende Komponente der südlichen Kaltluftströmung auf der Nordseite der Alpen zur Folge. Die kinetische Energie der absinkenden Föhnströmung bewirkt die Ausräumung der Bodenkaltluftschicht und den Abfluß derselben. Das Hin-

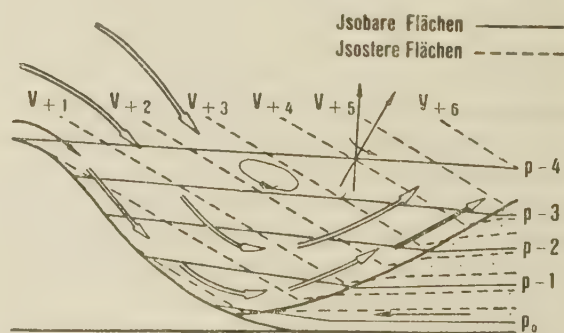


Fig. 2. Föhnschema nach K. FREY.
Stromlinien: einfach = Kaltluft, doppelt = Warmluft.

untersteigen und weitere Vordringen des Föhns steht in engem Zusammenhang mit der weiteren Ausbildung des Solenoidfeldes über dem nördlichen Alpenvorland.» In Fig. 2 sind diese Verhältnisse veranschaulicht und geben strömungsmäßig ein dem Stadium III des v. FICKERSchen Schemas ähnliches Bild. Der einzige

wesentliche Unterschied besteht in der Steilheit des Neigungswinkels mit der Bodenkaltluft und in ihrer Bewegungsrichtung, worauf wir noch zu sprechen kommen. Nach den Berechnungen von FREY muß die Vertikalkomponente nur einen kleinen Bruchteil der Horizontalkomponente betragen, damit der Föhn dem absteigenden Geländeprofil folgt. Eine Vertikalkomponente von 1–2 m/sec, wie sie in den Ostalpen gemessen wurde, dürfte groß genug sein, damit auch stürmischer Föhn dem Geländeprofil folgt. Eine solche Größe der Vertikalkomponente kann schon allein «durch das isobare Dichtegefälle der Luftmassen und das bestehende Solenoidfeld erklärt werden».

Es war nun interessant, zu prüfen, welche der beiden Ursachen, ob die Ausbildung des Solenoidfeldes (FREY) oder das Abfließen der Kaltluft aus den Tälern (v. FICKER) der primäre Grund für das Heruntersteigen des Föhns im Glarnerland ist. Diese Untersuchungen haben folgendes ergeben: Ein bis zwei Tage

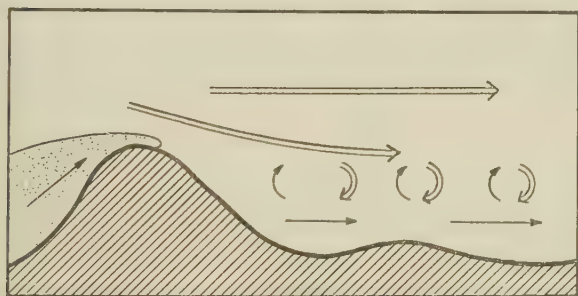


Fig. 3. Strömungsverhältnisse bei Föhn im Glarnerland.
Einfache Pfeile = Kaltluft, Doppelteile = Warmluft.

vor Föhneinbruch weht bei antizyklonaler Lage ein leichter Südwind in der Höhe, wobei die Temperaturen im Alpenvorland höher sind als im gleichen Niveau am Alpenhauptkamm, wo manchmal (wie auch FREY feststellen konnte) noch leichter Nordwind weht. Diese Südströmung setzt sich bis zum Boden der Föhntäler durch, wo sie 10–20 Stunden vor Föhneinbruch weht, wobei Temperatur und Feuchtigkeit ihren normalen witterungsbedingten Tagesgang aufweisen. Dieses langsame Abfließen der Kaltluft aus dem Linthtal wurde *stets* festgestellt, und Pilotierungen haben gezeigt, daß es sich dabei nicht um einen lokalen Bodenvind handelt, sondern daß dieses Abströmen einheitlich den ganzen Talquerschnitt erfüllt und mit dem Südwind in der Höhe zusammenhängt. Durch Vergrößerung des Föhngradienten und die weitere Ausbildung des Solenoidfeldes verstärkt sich der Südwind in der Höhe, und es kommt aus den früher beschriebenen Ursachen zum Absteigen der Föhnströmung (Fig. 3). Ebenso wie im Innsbrucker Föhngebiet konnte auch hier eindeutig festgestellt werden, daß der Föhn von oben nach unten vordringt und nur deshalb zuerst im Talhintergrund weht, weil dieser höher liegt als der Talausgang. Das Herabsteigen geht im Verhältnis zu

der Windgeschwindigkeit sehr langsam vor sich, und die Hauptenergie der Föhnströmung wird dazu verwendet, die langsam abfließende Kaltluft beschleunigt auszuräumen. Hört aus irgendeinem Grunde der Kaltluftabfluß auf oder fließt aus dem Vorland am Boden eine seichte Kaltluft ins Föhntal ein, so dringt der Föhn überhaupt nicht oder nur kurzdauernd bis zum Talboden durch.

Der Kampf an der Föhninversion zwischen der energiereicheren und wärmeren Föhnströmung und der trägen Bodenkaltluft der Föhntäler verursacht einen «Inversionswirbel», dessen unterer Ast kurz vor Föhneinbruch ein Umspringen des Windes auf Nord hervorruft. Dieser kurzdauernde Nordwind wurde *ausnahmslos* in Glarus vor Föhneinbruch registriert. Er tritt aber erst dann auf, wenn der Föhn nur mehr wenige hundert Meter über der Station weht. Seine Stärke nimmt mit dem Herabsinken der Föhninversion zu und erreicht daher knapp vor Föhneinbruch seine maximalen Werte, die aber trotzdem nur einen Bruchteil der Föhnwindgeschwindigkeit ausmachen. Da wir einwandfrei nachweisen konnten, daß dieser Nordwind nur von der darüberwehenden Föhnströmung hervorgerufen ist, da außerdem bei seinem Beginn schon meist der den Föhneinbruch charakterisierende Temperatur- und Feuchteprung einsetzt, möchten wir ihn als *passive* Nordströmung bezeichnen, im Unterschied zu der aktiven Nordströmung, die als Kaltluftereinbruch den Föhn zum Erlöschen bringt. Ein derartiges Ausräumen der Kaltluft durch den Föhn wurde in Innsbruck von MARGULES und von v. FICKER als Vorgang des «Aufleckens» bezeichnet. Es ist auch anzunehmen, daß im Reuðtál – Schema von FREY – es sich nur um diese passive Nordströmung am Inversionswirbel handelt und die Bodenkaltluft (Fig. 2) eine *Südkomponente* hat. Daher dürfte auch die Inversion in Wirklichkeit weniger steil sein.

Diese passive Nordströmung ist es auch, die zu den umstrittenen Föhntheorien von H. WILD¹ und R. STREIFF-BECKER² führte, welche Forscher der richtigen Beobachtung dieses Inversionswirbels eine falsche Bedeutung beigemessen haben, da sie in dieser sekundären Erscheinung die Hauptursache für das Heruntersteigen des Föhns erblickten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Energie des Südföhns aus zwei Quellen stammt, die ineinandergreifend wirken und aus denen zwanglos die beobachteten Windstärken, die lokal ganz erhebliche Werte annehmen können, zu erklären sind: Der *Druckgradient*, der die Ursache für das Entstehen der Südströmung bis in große Höhen ist, dadurch das Ab-

¹ H. WILD, Der Schweizer Föhn, Z. schweiz. Statistik, Bern 1868; Über den Föhn und Vorschlag zur Beschränkung seines Begriffs, Neue Denkschr. Schweiz. naturf. Ges., 38, Abh. 2 (1901).

² R. STREIFF-BECKER, Die Föhnwinde, Vierteljahresschr. Naturf. Ges. Zürich, 78, 66 (1933); Neue Untersuchungen über den Föhn in den Schweizer Alpen, Denkschr. Schweiz. naturf. Ges., 74, Abh. 4, 239 (1942).

fließen der Kaltluft in den Tälern und das Tiefergreifen des antizyklonalen Absinkens im Vorföhnstadium hervorruft, und vor allem das durch letzteres verursachte *barokline Feld*. Im Antizyklonalstadium ist daher die abfließende Kaltluft die primäre Ursache für das Heruntersteigen des Föhns, im Zyklonalstadium die durch das Solenoidfeld bedingte Bewegungsrichtung. Die aus diesem Feld stammende kinetische Energie ist zudem so groß, daß sie auch hinreicht, um die stets langsam abfließende Bodenkaltluft beschleunigt auszuräumen.

Wir haben uns bis jetzt nur auf die Verhältnisse bei Südföhn in den Nordalpentälern beschränkt, da dieser bei weitem am besten untersucht ist und auch die auffallendsten Wirkungen hat. Der häufiger auftretende *Nordföhn* der Südalpentäler war bisher noch nicht Gegenstand so zahlreicher Untersuchungen. Über sein Zustandekommen gehen die Ansichten v. FICKERS und FREYS insofern auseinander, als FREY prinzipiell keinen Unterschied zwischen Nord- und Südföhn sieht, indem auch bei Nordföhn eine wenn auch geringere Temperaturerhöhung auftritt, und sich auf der Leeseite ein Solenoidfeld bildet, das eine absteigende Komponente der Nordföhnströmung bewirkt. Nur liegt auch bei Nordföhn die primäre Ursache, nämlich die Rückseitenkaltluft einer Depression, nördlich der Alpen. VON FICKER dagegen erklärt das Absteigen des Nordföhns als boraartigen Fallwind, solange er kälter als seine Umgebung ist, und nimmt erst als Ursache für das weitere Heruntersteigen in die tieferen Schichten ein Abfließen der Bodenkaltluft an, hervorgerufen durch eine südliche Zyklone.

Noch eine Erscheinung, die bis jetzt vor allem bei Südföhn beobachtet wurde, darf nicht unerwähnt bleiben. Es ist dies die sogenannte *Föhnwelle*. Das Auftreten einer mächtigen, anscheinend unbewegt stehenden Wogenwolke im Lee der Alpen mit einer Längenerstreckung von über 100 km in den oberen Schichten der Troposphäre ließ schon lange vermuten, daß hier über der absteigenden Föhnströmung ein Aufwindfeld vorhanden sein muß. Ähnliche Wolkenformen konnten auch an den deutschen Mittelgebirgen, vor allem am Riesengebirge, bei Föhn beobachtet werden, wo an der seither berühmt gewordenen Moazagotlwolke tatsächlich durch Segelflugzeuge starke Aufwindfelder festgestellt wurden. Segelfliegern war es auch vorbehalten, diese Aufwindfelder über der absteigenden Föhnströmung in den Alpen nachzuweisen, die mit einer Vertikalkomponente bis zu 7 m/sec bis hinauf an die Stratosphärenengrenze reichen. Über die Ausbildung dieser Föhnwelle ist man heute gut unterrichtet¹. Es handelt sich um eine Resonanzschwingung, die dann auftritt, wenn ein Hindernis von einer einheitlich hoch reichenden Luftströmung überweht wird;

diese Föhnwelle wird aber nur dann sichtbar, wenn hierfür günstige Feuchtigkeitsverhältnisse vorhanden sind.

b) *Klimatologie*. Nach diesem Überblick über die *Ursache* des Föhns wollen wir uns noch kurz mit seiner *Wirkung* beschäftigen. Der Föhn verändert das Klima eines Ortes, indem er Temperatur-, Feuchtigkeits- und Windverhältnisse stark beeinflusst. Aber nicht nur die Größe, sondern auch die Häufigkeit der Veränderung dieser drei Elemente durch den Föhn ist von großer Bedeutung für das Klima und damit für jegliches Leben. Betrachten wir beispielsweise wieder die Nordalpen. Hier finden wir, daß der Föhn in fast allen Tälern, die parallel zur Föhnrichtung liegen, in einem Gebiet zwischen Genf und Salzburg mehr oder weniger stark in Erscheinung tritt. Die Häufigkeit seines Auftretens ist von Jahr zu Jahr sehr verschieden, so daß es ausgesprochen föhnarme und föhnreiche Jahre gibt; doch kann man hier im Mittel mit 30 bis 50 Föhntagen pro Jahr rechnen. Es hängt von der Orographie der einzelnen Föhntäler ab, wie stark und wie weit der Föhn ins Tal hinunterdringt. So hat z. B. nach STREIFF-BECKER¹ Glarus im Jahresdurchschnitt 14½ Föhntage und das im selben Tal nur 400 m höher und 14 km südlich gelegene Linthal 24½ Föhntage im Jahr. Auch in den einzelnen Monaten ist die Föhnhäufigkeit sehr verschieden. Die hauptsächlichsten Föhnmonate in den Alpen sind März/April und Oktober/November. Im Sommer kommt es am seltensten zu den typischen Föhnwetterlagen, und wenn sie auftreten, ist der Föhneffekt nicht so stark ausgeprägt wie in den anderen Jahreszeiten, da im Sommer die höheren Luftschichten relativ kälter sind. Der einzelne, meist sehr böige Föhnsturm kann wenige Stunden, aber auch mehrere Tage anhalten. Die dabei auftretenden Temperatur- und Feuchtesprünge betragen 10–20° C resp. 50–80%. Dadurch werden auch die Monatsmittel wesentlich erhöht, und Föhnorte zeigen Temperaturwerte, die Orten zukommen, die wesentlich südlicher oder 200–300 m tiefer liegen. Außerdem bewirkt der Jahresgang des Föhnvorkommens eine Verlängerung der Vegetationsperiode, indem das Frühlingsmaximum eine verfrühte Schneeschmelze und das Herbstmaximum ein Hinausschieben der Winterkälte verursacht. Föhntäler können somit als «klimatische Inseln» bezeichnet werden.

Viel häufiger als der Südföhn der Nordalpen ist der Nordföhn der Südalpen. Er ist klimatisch von ebenso großer Bedeutung, doch liegt hier das Hauptgewicht nicht so sehr in der Erhöhung der Temperatur der betreffenden Gebiete als vielmehr in seiner austrocknenden und daher wolkenauflösenden Wirkung. Der große Sonnenscheinreichtum z. B. des Tessins, Südtirols und der Côte d'Azur sind vor allem auf die

¹ J. KÜTTNER, Zur Entstehung der Föhnwelle, Beitr. Phys. fr. Atm. 25, 79 (1939). – U. KRUG-PIELSTICKER, Beobachtung der hohen Föhnwelle an den Ostalpen, Beitr. Phys. fr. Atm. 27, 140 (1942).

¹ R. STREIFF-BECKER, 71 Jahre Glarnerföhn, Meteorolog. Z., 52, 147 (1935). – E. EKHART, Einiges zur Statistik des Innsbrucker Föhns, Meteorolog. Z. 49, 452 (1932).

Wirkung dieses Nordföhns zurückzuführen. Da, wie eingangs erwähnt, an allen Gebirgen Föhnerscheinungen festgestellt werden können, deren Auswirkungen auf das Klima je nach der geographischen Lage verschieden sind, soll auf Einzelheiten nicht weiter eingegangen werden. Nur ein Föhnwind muß noch erwähnt werden, der die größten bisher gemessenen und durch den Föhneffekt hervorgerufenen plötzlichen Erhöhungen der Temperatur um 30–45° C verursacht. Es ist der Chinook im Osten der Rocky Mountains. Seine Wirkung erstreckt sich Hunderte von Kilometern ostwärts und macht in weiten Gebieten überhaupt erst Viehzucht und Landwirtschaft möglich.

4. Der Antizyklonalföhn

Man muß von fast allen Begleiterscheinungen, die die an das Gebirge gebundenen Föhnwinde charakterisieren, absehen und nur auf die Definition zurückgreifen, um den *Antizyklonalföhn* oder, wie er meistens bezeichnet wird, *freien Föhn*, zu kennzeichnen. Nur die dynamische Erwärmung und Austrocknung durch Absinken ist das gemeinsame Kennzeichen beider Föhnarten; alles andere, Ursache sowie Wirkung, ist grundverschieden.

a) *Meteorologie.* Der *freie Föhn*, über den in den letzten Jahren vor allem H. FLOHN¹ gearbeitet hat, kann in allen Arten von Hochdruckgebieten auftreten. Am stärksten ausgeprägt und daher auch klimatisch am wirksamsten ist er in den großräumigen und stationären Antizyklonen, die sich bis in große Höhen erstrecken und bis in 8–10 km Höhe wesentlich wärmer als die Tiefdruckgebiete sind. Über diesen warmen Antizyklonen ist die Tropopause 11–13 km hoch und sehr kalt (–60 bis –70° C). «Diese stratosphärische Kaltluft ist nun die eigentliche Ursache aller wesentlichen Wettererscheinungen der stationären Antizyklonen. Sie drückt wie ein Stempel die unten lagernden Luftmassen zusammen; diese erwärmen sich durch Absinken und Schrumpfen, fließen auseinander, die Wolken lösen sich auf, die Feuchtigkeit sinkt stark herab» (FLOHN). Die Ursache des freien Föhns liegt somit bei diesen dynamischen Antizyklonen in der *kalten Stratosphäre*.

Der andere Haupttypus von Antizyklonen sind die niedrigen Kältehochs, die mit der allgemeinen Strömung der Luftmassen wandern. Sie sind nur in den tieferen Schichten der Troposphäre (bis zirka 3–5 km) nachweisbar und in diesem Bereich auch relativ kalt. Sie sind gekoppelt mit einer warmen und tiefliegenden Tropopause, die über diesen Kältehochs gleiche Werte

aufweist wie über Tiefdruckgebieten (Höhe zwischen 8 und 9 km mit einer Temperatur von –40 bis –50° C). Die Kaltluftmassen dieser thermischen Hochdruckgebiete an der Rückseite von Tiefdruckgebieten fließen auseinander und zwingen dadurch Luft aus der Höhe zum Absteigen. Die Ursache dieses meist kurzdauernden Föhns ist daher das *Schrumpfen der Kaltluft* in den unteren Schichten der *Troposphäre*.

b) *Klimatologie.* Der freie Föhn wirkt primär nur auf zwei Klimaelemente, auf Temperatur und Feuchtigkeit, da hier das Absteigen der Luft an keine horizontalen Windgeschwindigkeiten gebunden ist. Er beeinflusst das Klima der freien Atmosphäre über großen Gebieten der Meere und des Festlandes. Auf seine allgemein bekannten Wirkungen wie auf das Klima der Roßbreiten und dasjenige in den winterlichen kontinentalen Antizyklonen braucht hier nur verwiesen zu werden, sowie auch auf seinen Jahresgang, der mit demjenigen des Auftretens der Hochdruckgebiete zusammenfällt.

Als Erscheinung der freien Atmosphäre wirkt der Antizyklonalföhn direkt nur auf die hochliegenden Teile der Erdoberfläche, wie z. B. auf das Klima des Hochgebirges. Neben seiner ausschlaggebenden Bedeutung für die Entwicklung des Zyklonalföhns ist er hier auch die Ursache für den Sonnenscheinreichtum im Winter, da das Austrocknen der Luft die Auflösung der Bewölkung nach sich zieht, während das Tiefland unter einer Hochnebeldecke liegt, die sich an der Schrumpfungsinversion in zirka 1000 m Höhe ausbildet. Diese Sperrschicht unterbindet jeglichen Austausch, so daß wir es mit einer denkbar scharfen und stabilen Wetterscheide zu tun haben, die die warme, trockene Höhenluft von der feuchten, kalten Bodenluft trennt. In der warmen Jahreszeit greift der freie Föhn leichter bis in die Niederung durch, wo er die Bildung von Bodennebeln verhindert, und wo es dann entweder ganz wolkenlos ist oder es nur zur Bildung flacher Haufenwolken kommt.

Summary

The results of new researches about the föhn in the Swiss Alps in connection with the theory of H. von FICKER show that the energy of the cyclonic föhn has two sources: the pressure gradient and the baroclinic field. This is caused by the isobaric differences of temperature between the Alps and the free atmosphere in the lee. The result is a current with a descending component in the lee. At the beginning, the descent of the föhn is due to the outstreaming of the cold air on the ground. In its further development the energy of the föhn increases so much as to sweep the cold air off the valleys.

The development of föhn in an anticyclonic system is also explained. Furthermore the two kinds of föhn are discussed in regard to their climatological influences.

¹ H. FLOHN, Singularitäten des freien Föhns, ein Beitrag zur modernen Klimakunde, Meteorolog. Z. 57, 134 (1940); Witterung und Klima in Deutschland, Forschungen zur Deutschen Landeskunde, Bd. 41. S. Hirzel, Leipzig 1942.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Eine Absorptionsschicht der hohen Atmosphäre?

In einer Diskussionsbemerkung¹ zur Frage etwaiger Sonnenstrahlung in der Ozon-Sauerstoff-Lücke 2150 Å wurde auf die Möglichkeit weiterer variabler Absorptionsschichten hingewiesen, wofür auch unsere Erfahrung spricht, daß (bei selbstverständlicher Berücksichtigung der schwankenden Ozonabsorption) die Erfaßbarkeit der kürzesten Wellenlänge des Sonnenspektrums 2863 Å nicht immer gleich ist. In der Tat läßt nun das gelungene Durchstoßen der Ozonschicht² mittels auf V-2 montiertem Spektrographen in 55 km Höhe eine starke Absorption im Bereich um 2800 Å bestehen, und auch der Abbruch des nun unter 2400 Å herabreichenden Sonnenspektrums scheint unvermittelt rasch. Aus letzterem Grunde richten wir hier unser Augenmerk statt auf die gerade bei 2800 Å enorme chromosphärische nur auf eine anscheinend überlagerte tellurische Absorption. Dann wird man seit der Kenntnis des N-Atoms in der hohen Atmosphäre wohl in erster Linie nach Stickoxyden Umschau halten; das beste, was diesbezüglich vorliegen dürfte, scheint das Absorptionsspektrum einer wässrigen Lösung von HNO_3 zu sein, für das vor kurzem neben N_2O_5 vor allem das NO_2^+ -Ion verantwortlich gemacht wurde³. Man müßte allerdings die Konzession machen, daß gegenüber der Lösung das sekundäre Absorptionsmaximum sich in freiem gasförmigen Zustand von 2650 Å auf etwa 2800 Å verschiebt, während der sehr starke Absorptionsanstieg von 2400 Å gegen kürzere Wellen sehr gut paßt. NO_2 in der Atmosphäre wurde ja schon öfters diskutiert⁴. Eher möchte man freilich NO^+ erwarten, dem M. NICOLET⁵ die D-Schicht der «toten Viertelstunde» bei chromosphärischen Eruptionen zuschreibt, dessen ultraviolette Absorptionsspektrum jedoch ebenfalls noch nicht untersucht ist. Im übrigen sei nochmals unterstrichen, daß es sich um mehr als eine Fragestellung zunächst nicht handeln kann.

F. W. PAUL GÖTZ

Lichtklimatisches Observatorium Arosa, den 2. Mai 1947.

Summary

The varying intensity of the shortest wave-length 2863 Å of the solar spectrum points to the possibility that labile absorption spectra exist in the higher atmosphere. As spectrographs mounted on V-2 rockets have shown that at a height of 55 km an absorption exists around 2800 Å besides the strong Fraunhofer-lines, and as the termination of the solar spectrum at 2400 Å

appears remarkably abrupt, we may suspect a new absorption in the high atmosphere, for which possibly the oxides of nitrogen, primarily the NO_2^+ or the NO^+ ion, are responsible.

Séparation chromatographique de sucres méthylés isomères

La séparation chromatographique des sucres méthylés obtenus par l'hydrolyse des polysaccharides méthylés a été étudiée par divers auteurs qui séparèrent des sucres méthylés libres¹, leurs méthylglucosides², ou leurs esters *p*-azobenzénecarboniques³. Ces diverses méthodes permettent la séparation quantitative de sucres méthylés ayant un nombre différent de groupes méthoxyles, tandis qu'elles ne conduisent le plus souvent qu'à une séparation partielle des sucres méthylés isomères.

Nous avons analysé qualitativement et quantitativement des mélanges synthétiques de divers sucres méthylés (2, 3-diméthylglucose, 2, 3, 4-triméthylglucose, 2, 3, 6-triméthylglucose, 2, 4, 6-triméthylglucose, 3, 4, 6-triméthylglucose et 2, 3, 4, 6-tétraméthylglucose) par une nouvelle méthode.

Les sucres méthylés, en solution aqueuse, sont réduits en hexitols correspondants par l'hydrogène sous 100 atmosphères et à 120° C avec le nickel Raney comme catalyseur. Les méthylhexitols obtenus sont estérifiés par le chlorure de l'acide *p*-azobenzénecarbonique dans la pyridine à 110° C³. Ces deux réactions sont pratiquement quantitatives. On procède alors à la séparation chromatographique des divers méthylhexitols *p*-azobenzoylés. Les dérivés tétraméthylés sont séparés des dérivés di- et triméthylés par chromatographie dans le benzène sur de l'oxyde d'aluminium Merk neutralisé d'activité III⁴. Les dérivés triméthylés isomères, de même que les dérivés di- et triméthylés sont séparés par chromatographie dans le chloroforme sur de l'oxyde d'aluminium Merk neutralisé d'activité I. La vitesse de filtration doit être inférieure à 2 mm par minute (mesurée dans la partie libre de la colonne au-dessus de l'adsorbant).

Après séparation et élution, les constituants des diverses zones sont dosés gravimétriquement ou colorimétriquement, et identifiés par leur point de fusion après cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Cette méthode supprime l'isomérisme des formes α et β des hexoses ou de leurs dérivés, ce qui facilite la chromatographie et l'identification. Elle permet de tra-

¹ D. J. BELL, J. chem. Soc. London 473 (1944). — E. J. NORBERG, I. AUERBACH et R. M. HIXON, J. Am. chem. Soc. 67, 342 (1945). — L. W. GEORGES, R. S. BOWER et M. L. WOLFROM, J. Am. chem. Soc. 68, 2169 (1946).

² J. K. N. JONES, J. chem. Soc. London 333 (1944).

³ J. K. MERTZWEILLER, D. M. CARNEY et F. F. FARLEY, J. Am. chem. Soc. 65, 2367 (1943). — G. H. COLEMAN, D. E. REES, R. L. SUNDBERG et C. M. McCLOSKEY, J. Am. chem. Soc. 67, 381 (1945).

⁴ H. BROCKMANN et H. SCHODDER, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 73 (1941).

¹ P. Götz, Z. Geophys. 14, 332 (1938).

² W. A. BAUM, JOHNSON, OBERLY, ROCKWOOD, STRAIN und TOUSEY, Phys. Rev. 70, 781 (1946).

³ R. N. JONES, THORN, LYNE und TAYLOR, Nature (London) 159, 163 (1947).

⁴ F. W. P. Götz, Verh. SNG. Zürich 288 (1934). — D. BARBIER und D. CHALONGE, C. r. Acad. Sci. 213, 1010 (1941).

⁵ M. NICOLET, Mém. XIX Inst. Roy. Météorol. de Belgique (1945).

vailler sur des quantités de quelques milligrammes avec des erreurs inférieures à 15 %.

Nous remercions le Prof. K. H. MEYER qui fut l'instigateur de ce travail.

R. A. BOISSONNAS

Laboratoire de chimie organique et inorganique de l'Université de Genève, le 27 mars 1947.

Summary

The qualitative and quantitative analysis of synthetic mixtures of non-isomeric and isomeric methylated glucoses, as present in the hydrolysate of methylated glucopolysaccharides, has been achieved by hydrogenation of the methylated sugars to the corresponding methylated hexitols, esterification with *p*-azobenzoylchlorid, and chromatographic analysis on activated alumina.

Mise en évidence d'une réaction d'échange de brome entre le brome libre et le tétrabromure de sélénium

1° Etude du système $\text{Br}_4\text{Se}-\text{Br}_2^*$

Dans le but de rechercher la possibilité d'existence d'une réaction d'échange d'atomes de brome entre les molécules de brome et les molécules de bromure de sélénium, nous avons réalisé les expériences suivantes: Le bromure de sélénium est préparé par action d'une solution de brome dans le sulfure de carbone sur du sélénium amorphe. Ce dernier est placé dans un creuset contenu dans une fiole de Erlenmeyer à tubulure latérale. La solution de brome est versée par une ampoule à brome qui traverse le bouchon de la fiole de Erlenmeyer.

On met un léger excès de brome (500 mg pour 100 mg de Se). Le sélénium disparaît alors entièrement et se transforme en Br_4Se qui reste dissous dans CS_2 .

Une solution de radiobrome dans le sulfure de carbone est alors directement versée dans le creuset par l'ampoule à brome.

On met autant de radiobrome que le tétrabromure renferme de brome inactif.

Le système $\text{Br}_4\text{Se}-\text{Br}_2^*$ est alors constitué et des réactions d'échange peuvent se produire.

Pour les constater, il reste à séparer le brome du tétrabromure de sélénium. Dans ce but, la tubulure de la fiole de Erlenmeyer est reliée par l'intermédiaire d'une garde à chlorure de calcium à un tube de Liebig contenant une solution de soude.

On chauffe la fiole de Erlenmeyer au bain-marie à 45° C et on fait le vide à l'aide d'une trompe à eau dans l'installation.

Dans ces conditions, le sulfure de carbone s'évapore puis le brome passe et est absorbé dans le tube de Liebig par la soude.

On précipite alors la solution du Liebig par l'argent en milieu nitrique, ce qui donne un précipité de bromure d'argent N° 1.

Dans le creuset, il reste le composé Br_4Se qui est décomposé par l'eau, puis traité par l'argent en milieu nitrique, ce qui donne un précipité N° 2.

Une partie du radiobrome utilisé ici est d'ailleurs directement transformé en bromure d'argent, afin de servir d'élément de comparaison (précipité N° 3).

L'expérience montre que l'activité spécifique des précipités 1 et 2 sont sensiblement égales. Celle du précipité 3 est sensiblement double.

On en conclut que dans les conditions de l'expérience (durée de l'évaporation du CS_2 : environ 1 heure) il y a échange complet entre Br_2Se et Br_2^* :



2° Etude du système $\text{Br}_4^*\text{Se}-\text{Br}_2$

A titre de contre-épreuve, l'étude complémentaire classique a été effectuée.

Le radiobromure de sélénium était préparé d'abord. Afin d'être sûr de ne pas laisser de radiobrome libre, Br_4^*Se était formé par action successive de 2 atomes-g de radiobrome et de 2 atomes-g de brome inactif sur 1 atome-g de sélénium (dans CS_2).

Enfin, le brome inactif supplémentaire était introduit par une deuxième ampoule à brome que comportait l'installation afin d'éviter toute souillure.

Les résultats de cette étude ont confirmé entièrement ceux de la première.

SAINT PRIEST, SAUTREAU, MUXART,
P. et R. DAUDEL

Institut du Radium, Paris, le 17 février 1947.

Summary

A complete exchange is observed between Br_4Se and Br_2 in CS_2 at 45° C.

Zur Kenntnis der Vernetzungspolymerisation

Die Eigenschaften der Mischpolymerisate zwischen einer Monovinylverbindung und kleinen Mengen einer Divinylverbindung wurden von STAUDINGER und seinen Mitarbeitern an der Mischpolymerisation von Styrol und Divinylbenzol in grundlegenden Arbeiten untersucht¹. Danach entstehen unter geeigneten Bedingungen unlösliche, begrenzt quellbare Polymerisate. Die Quellfähigkeit dieser Mischpolymerisate, welche sie als geeignete Modellschubstanzen für verschiedene kolloidchemische Probleme erscheinen läßt², ist durch zwei Größen bestimmt: durch die mittlere Kettenlänge der Polymerisate und durch die Anzahl der Vernetzungsstellen zwischen den Kettenmolekeln. Während die erste GröÙe mit der Sicherheit bekannt ist, mit der das für die mittlere Kettenlänge Hochpolymerer überhaupt der Fall ist, bildet die Ermittlung des Vernetzungsgrades ein neuartiges Problem.

Man wird vielleicht zunächst geneigt sein, die Zahl der Vernetzungsstellen gleich der Zahl der in der ursprünglichen Mischung vorhandenen Molekeln der Divinylverbindung – des Vernetzers – zu setzen. Macht man die – wohl in den meisten Fällen zutreffende – Voraussetzung, daß der Einbau des Vernetzers in das Polymerisat überwiegend bei der Wachstumsreaktion erfolgt, so ist diese Gleichsetzung aber nur dann berechtigt, wenn der zeitliche Abstand, in dem die beiden ungesättigten Gruppen einer Vernetzermolekel zur Reaktion gelangen, klein ist gegenüber der gesamten Polymeri-

¹ H. STAUDINGER und W. HEUER, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1164 (1934). – H. STAUDINGER und E. HUSEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1618 (1935).

² Vgl. J. W. BREITENBACH und H. P. FRANK, Mh. Chem., im Druck.

Tabelle I
Vernetzung mit *m,m'*-Divinylazobenzol bei 110° C (thermisch)

Polymerisationsdauer, Stunden	3	7	10	21	44	100
Ohne Vernetzer Umsatz %	13,4	—	42,5	—	—	94
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,143	—	0,139	—	—	0,147
8,88 · 10 ⁻⁵ Mole Vernetzer/Mol						
Styrol Umsatz %	13,4	29,4	42,1	73,9	85,7	93
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,145	0,150	0,158	0,179	0,193	0,20
4,08 · 10 ⁻⁴ Mole Vernetzer/Mol						
Styrol Umsatz %	11,0	—	38,6	—	—	unlösliches
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,161	—	0,278	—	—	Polymerisat

sationsdauer. Anders sind die Verhältnisse, wenn die beiden Vinylgruppen völlig unabhängig voneinander in wachsende Ketten eingebaut werden. Für den Fall, daß die Geschwindigkeitskonstanten aller möglichen Wachstumsreaktionen¹ untereinander gleich sind, erhält man das Ergebnis, daß bei vollständiger Polymerisation nur 50 % der Divinylverbindung mit beiden Doppelbindungen in Kettenmolekel eingebaut sind. Die anderen 50 % haben nur einmal reagiert, besitzen daher noch eine intakte Doppelbindung und wirken nicht vernetzend. Läßt man aber die Voraussetzung von der Gleichheit der Wachstumsgeschwindigkeits-Konstanten fallen, so sind für den vernetzenden Bruchteil einer Divinylverbindung alle Werte zwischen 0 und 1 möglich.

Die Annahme eines unabhängigen, stufenweisen Einbaues der beiden Vinylgruppen des Vernetzers führt zu der weiteren Folgerung, daß auch bei Gegenwart des Vernetzers zuerst Polymerisate entstehen müssen, die in ihrer Kettenlänge denen der reinen Monovinylverbindung entsprechen. Mit fortschreitender Polymerisation sollte dann, in dem Maße, als die einfach eingebauten Molekeln des Vernetzers mit ihrer zweiten Doppelbindung in eine zweite wachsende Kette eingebaut werden, zunehmende Vernetzung eintreten.

Zur Klärung des Vernetzungsmechanismus wurden daher einige kinetische Versuche mit reinem Styrol einerseits, unter Zusatz von *m,m'*-Divinylazobenzol² und *p*-Divinylbenzol³ andererseits ausgeführt. Die Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen enthalten.

Wie man sieht, werden bei Vernetzerzusatz am Anfang der Polymerisation Polymerisate gebildet, die sich in ihrer Grundviskosität nur wenig von den unter gleichen Bedingungen ohne Vernetzer entstehenden unterscheiden. Im Verlaufe der Polymerisation nimmt die Grundviskosität zu und schließlich entstehen, bei genügend hohem Vernetzergehalt, unlösliche, begrenzt quellbare Polymerisate, die allerdings immer noch mit Benzol extrahierbare, lösliche Anteile enthalten.

¹ Bezeichnen wir die Monovinylverbindung mit *M*, die Divinylverbindung mit *D*, die mit einer Doppelbindung bereits eingebaute Divinylverbindung mit *D*₁ und weiters die wachsenden Ketten je nach ihrem wachsenden Ende mit *KM**, *KD** und *KD*₁*, so sind in unserem Fall (geringe *D*-Konzentrationen) vor allem die Wachstumsreaktionen: *KM** + *M*, *KM** + *D* und *KM** + *D*₁ von Bedeutung. Grundsätzlich kommen natürlich auch die analogen Reaktionen von *KD** und *KD*₁* in Betracht.

² Dargestellt nach G. KOMPPA, Ber. dtsch. chem. Ges., Referate 26, 677 (1893).

³ Reines *p*-Divinylbenzol wurde mir von Herrn Dr. H. HOPFF, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danke.

Tabelle II
Vernetzung mit *m,m'*-Divinylazobenzol und *p*-Divinylbenzol bei 130° C (thermisch)

Polymerisationsdauer, Stunden	0,75	5
Ohne Vernetzer Umsatz %	13,0	—
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,103	—
2 · 10 ⁻⁴ Mol <i>m,m'</i> -Divinylazobenzol/Mol		
Styrol Umsatz %	13,7	71,2
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,106	0,160
2 · 10 ⁻⁴ Mol <i>p</i> -Divinylbenzol/Mol Styrol Umsatz %	14,4	74
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,105	0,143

Tabelle III
Vernetzung mit *p*-Divinylbenzol bei 65° C (Benzoylperoxyd-Anregung, 2,15 · 10⁻⁴ Mol Benzoylperoxyd/Mol Styrol)

Polymerisationsdauer, Stunden	1,25	22
Ohne Vernetzer		
Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,061	0,073
2 · 10 ⁻⁴ Mol Vernetzer/Mol		
Styrol Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,064	0,10
7,2 · 10 ⁻⁴ Mol Vernetzer/Mol		
Styrol Grundviskosität des Polymerisats $[\eta]$	0,073	unlösliches Polymerisat

Damit ist bewiesen, daß der Einbau der beiden Vinylgruppen des Vernetzers bei der Wachstumsreaktion unabhängig voneinander erfolgt. Man ist daher nicht berechtigt, von vornherein die Zahl der Vernetzungsstellen gleich der Zahl der im Reaktionsgemisch vorhandenen Molekel der Divinylverbindung zu setzen. Zur Ermittlung des vernetzenden Bruchteiles von Divinylverbindungen werden weitere kinetische Versuche ausgeführt.

J. W. BREITENBACH

I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien, den 7. März 1947.

Summary

The intrinsic viscosity of cross-linked copolymers of styrene and *m,m'*-divinyl-azobenzene or *p*-divinyl-benzene was measured for different degrees of polymerization.

It has been shown that the two vinyl groups of the cross-linking agent are taken up by growing chains, each one independently of the other.

The number of cross-linkages is not absolutely identical with the number of the molecules of divinyl compound, but is determined by the magnitude of the various rates of growth.

Über eine rotfluoreszierende, als Porphyrin anzusehende Substanz in den Augen von *Hirudo medicinalis*

Porphyrine sind, wie bekannt, in der Pflanzen- und Tierwelt weit verbreitet. Kleine Mengen finden sich in den verschiedensten Zellen und Geweben. Über ihre Funktion weiß man nichts Sicheres¹.

Vielfach beschrieben, und auch *in vitro* untersucht, ist eine *schädigende* Wirkung der Porphyrine: Sie sind imstande, biologisches Material gegen Licht zu sensibilisieren. Diese oft deletären *photodynamischen* Effekte kennt man von zahlreichen, mit Porphyrin angefärbten Objekten.

Die Sensibilisierung durch Porphyrine könnte auch im *natürlichen* Geschehen eine Rolle spielen, das heißt bei der *zweckdienlichen* Aufnahme und Verwertung von Lichtreizen. Danach ist aber bisher noch nicht eingehend geforscht worden. Der *photodynamische* Vorgang müßte in einem solchen Fall derart *«gelenkt»* oder *«gebändigt»*² sein, daß keine Schäden auftreten.

Bei Untersuchung der Lichtsinnesorgane niederer Tiere mit Hilfe des Fluoreszenzmikroskops konnte ein Befund erhoben werden, der in die Richtung einer *natürlichen* Sensibilisierung durch Porphyrine weist.

Geprüft wurden die Augen von *Hirudo medicinalis*. Diese bestehen aus einer in das lockere Gewebe des Kopfteils eingesenkten zylindrischen (etwa 0,5 mm langen und etwa 0,2 mm breiten) Ansammlung von großen blasigen Zellen, den eigentlichen Sehzellen. Jedes Auge ist von einer dunklen Pigmenthülle umgeben: Das Licht kann nur von der durchscheinenden Epitheldecke her eindringen³.

Bei den Versuchen wurde in folgender Weise vorgegangen: Der Kopfteil eines narkotisierten Blutegels wird ohne jede Fixierung auf das Gefriermikrotom gebracht. Es werden – aus verschiedenen Gründen – nicht die einzelnen Schnitte, sondern nur die jeweils erhaltenen *Anschnitte* (d. h. also die frischen Schnittflächen des gesamten aufgefrorenen Präparats) im ultravioletten *Auflicht* betrachtet. Um genau einstellen zu können, ist der Tubus eines (Ultrapak-)Mikroskops mit einem besonderen Kreuztisch verbunden. Das konzentrierte ultraviolette Licht fällt von der Seite schräg auf den gefrorenen Anschnitt. Durch scharfes Abkühlen werden die Fluoreszenzerscheinungen erheblich brillanter⁴. Das ist ein besonderer Vorteil des Verfahrens, unmittelbar auf dem Gefriertisch zu untersuchen.

¹ H. FISCHER und H. ORTH, Die Chemie des Pyrrols, Bd. 2 (Pyrrolfarbstoffe), I. Hälfte (1937), S. 158 ff. – Vgl. auch: H. SCHÜLKE Biochem. Z. 311, dort S. 146 (1941/42)

² E. MERKER, Naturwiss. 28, dort S. 627 (1940).

³ B. L. MAIER, Zool. Jb. (Abt. Anatomie) 5, 552 (1892). – R. HESSE, Z. wiss. Zool. 62, 671 (1897).

⁴ Vgl. H. KAUFFMANN, Handbuch biol. Arbeitsmethoden (Herausg. von E. ABDERHALDEN), Abt. II, Teil 1, S. 166 (1925). – M. HATTINGER, Die Fluoreszenzanalyse in der Mikrochemie (1937), S. 36, 44 und 164.

In den gefroren gehaltenen Sehzellen konnte bisher, unter verschiedenen Bedingungen, nichts Auffälliges beobachtet werden. Hingegen macht sich eine intensive rote Fluoreszenz bemerkbar, wenn man das Präparat ein- oder mehrmals kurz an der Oberfläche auftauen, und wieder gefrieren läßt. Der fluoreszierende Körper verläßt hierbei allem Anschein nach die dunklen Pigmentzellen; er diffundiert allmählich in die Sehzellen, und, in geringerem Ausmaß, auch in die Umgebung der Augen. Nach einiger Zeit sind alle Sehzellen angefärbt. Das übrige Gewebe des Kopfteils zeigt keinerlei rote, sondern nur eine intensive bläulich-grünliche Fluoreszenz. Durch Alkali oder Säure (in geringer Konzentration) wird die rote Fluoreszenz nicht vernichtet. Der Farbton und die Helligkeit werden hierbei – seltsamerweise – nicht, oder wenigstens nicht augenfällig verändert. Mit der verwendeten Methode und mit den derzeit gegebenen Hilfsmitteln erscheint es indessen schwierig, geringfügige Unterschiede exakt zu bestimmen. Im Mikrospektralokular gibt das Fluoreszenzlicht (ohne Zusatz von Alkali oder Säure) einen Streifen im Rot, der von etwa 605–627 $m\mu$ reicht.

Die Menge des fraglichen Farbstoffes ist sehr klein. Es war deshalb bisher nicht möglich, ihn zu isolieren und damit einwandfrei zu identifizieren. Abgesehen von den Porphyrinverbindungen, sind natürliche, im tierischen Organismus vorkommende, *rotfluoreszierende* Körper bekanntlich recht selten. Oxydiertes Cytochrom¹ oder Bilicyanin² wird man im vorliegenden Fall ausschließen dürfen. Wenn nicht ein besonderer, im Augenblick nicht klassierbarer Farbstoff vorliegt, so darf angenommen werden, daß es sich um ein *Porphyrin* handelt. Dieser Körper würde spezifisch gerade in der Pigmenthülle der Augen abgelagert: beim Abbau des aufgenommenen Bluts durch *Hirudo* treten Porphyrine sonst nicht, oder zum mindesten nicht in größerer Menge auf³.

Die als Porphyrin anzusehende Verbindung ist zwar primär nicht in den eigentlichen Sehzellen nachzuweisen; sie wird aber funktionell wohl kaum bedeutungslos sein. Porphyrine können, wie erwähnt, biologische Objekte gegen Licht empfindlich machen. Deshalb ist es recht wahrscheinlich, daß die rotfluoreszierende Substanz in der Pigmenthülle des *Hirudo*-Auges etwas mit der Aufnahme von Lichtreizen zu tun hat. G. BOEHM

Normal-anatomische Anstalt der Universität Basel, den 6. Mai 1947.

Summary

With the aid of the fluorescence microscope a redly fluorescing substance, which can be regarded as a porphyrine, is found in the pigment layer of the eyes of *Hirudo medicinalis*. As is well known, porphyrines are able to sensitize biological objects to light. It may be assumed, therefore, that the pigment in question plays a part in the perception of light stimuli.

¹ C. LICHTENTHAELER, Le cytochrome et la respiration cellulaire (1944), S. 55.

² J. u. T. GILLMAN und S. BRENNER, Nature 156, 689 (1946).

³ T. FUKUI, Z. vergl. Physiol. 4, 201 (1926).

Etude électrophorétique des variations de composition d'extraits musculaires de Lapin sous l'influence de la fatigue et de la contracture par le monobromacétate de soude

On sait que, dans certaines conditions, on extrait moins de protéines d'un muscle fatigué que d'un muscle

au repos (DEUTICKE¹); cette différence porte exclusivement sur la fraction myosine (KAMP²) et la myosine d'Edsall extraite d'un muscle fatigué présente, à l'électrophorèse, une composition différente de celle extraite d'un muscle normal (DUBUISSON³).

Nous avons abordé ce problème en réalisant des électrophorèses d'*extraits musculaires totaux*; de cette façon, les divers constituants protéiniques du muscle subissent un minimum d'altérations et l'on peut vérifier si les modifications de la myosine sont effectivement les seules importantes.

La pulpe musculaire est extraite pendant 1 heure, à 0° C, avec un volume et demi d'une solution de $\mu = 0,35$ et de $p_H \cong 7,40$ (Na_2HPO_4 0,048 m, NaH_2PO_4 0,006 m, NaCl 0,2 m). On centrifuge à 0° C; le liquide surnageant est dialysé contre des solutions phosphatiques de p_H compris entre 7 et 7,5 et de $\mu = 0,35$.

La dialyse ne s'accompagne, dans aucun cas, de la formation d'un précipité appréciable: nos diagrammes représentent donc fidèlement toutes les protéines qui ont été extraites.

Muscles normaux. – La dénomination «muscles normaux» est utilisée ici avec certaines réserves: en effet, le procédé d'extraction comporte une réduction en pulpe susceptible d'exciter ces muscles, même lorsque toutes les opérations sont effectuées à 0° C. Nous ne sommes donc pas certains d'avoir extrait des protéines réellement à l'état de repos.

Nous avons déjà démontré que les extraits «normaux» de $\mu = 0,35$ diffèrent des extraits «normaux» de $\mu = 0,15$, par la solubilisation de *plusieurs* globulines supplémentaires (JACOB⁴). Les diagrammes publiés antérieurement sont toutefois aberrants en ce sens que les extraits contenaient une quantité relativement faible de ces globulines. Pour des raisons qui ne sont pas encore complètement élucidées, les extraits étudiés ultérieurement en contenaient beaucoup plus; comme ils constituent la majorité des cas (21 sur 24), ce sont eux que nous décrirons ici.

Sur les diagrammes électrophorétiques, les globulines solubilisées entre $\mu = 0,15$ et $\mu = 0,35$ déforment considérablement le seul groupe médian (groupe II⁴, fig. 1A) dont la concentration relative est de 40 à 60% (au lieu de 20% à $\mu = 0,15$) et la concentration absolue 3 mg N/cm² \pm 1 mg (au lieu de 0,8 mg \pm 0,2). Il ne nous a pas été possible d'enregistrer, entre les extraits de $\mu = 0,35$ et ceux de $\mu = 0,15$, des variations certaines dans la concentration absolue des deux autres groupes (I et III⁵).

Les caractéristiques des gradients apparus au niveau du groupe II sont, en tous points, celles décrites par DUBUISSON³ pour les composantes α et β de la myosine d'Edsall: leurs vitesses ascendantes de migration sont, au même p_H , pratiquement identiques (α : $2,6 \cdot 10^{-5}$ cm² V/sec; β : $2,4 \cdot 10^{-5}$ cm² V/sec) et il existe également, entre les diagrammes ascendant et descendant, une asymétrie importante qui semble témoigner d'interactions entre ces composantes. Le rapport des concentrations α/β est compris entre $\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{2}$.

¹ H. J. DEUTICKE, Z. physiol. Chemie 210, 97 (1932).

² F. KAMP, Biochem. Z. 307, 226 (1941).

³ M. DUBUISSON, Exper. 2, 258 (1945).

⁴ J. JACOB, Biochem. J., 41, 83 (1946) et Exper. 2, 110 (1946).

⁵ Les mesures sont assez imprécises pour les raisons suivantes: le caractère très aigu d'un gradient (α), l'étalement considérable et la fragmentation médiocre des groupes I et III relevant de la force ionique élevée que nous avons dû utiliser, enfin et surtout la différence considérable du contraste entre deux moitiés d'un même diagramme (du type LONGSWORTH) qu'occasionne la turbidité intense migrant avec α .

Dans la plupart des cas, il n'a pas été possible de discerner la troisième composante électrophorétique de la myosine d'Edsall (γ), qui est masquée par le groupe I et β .

Il est malaisé d'établir des relations certaines entre les composantes α , β et γ du groupe II à la force ionique

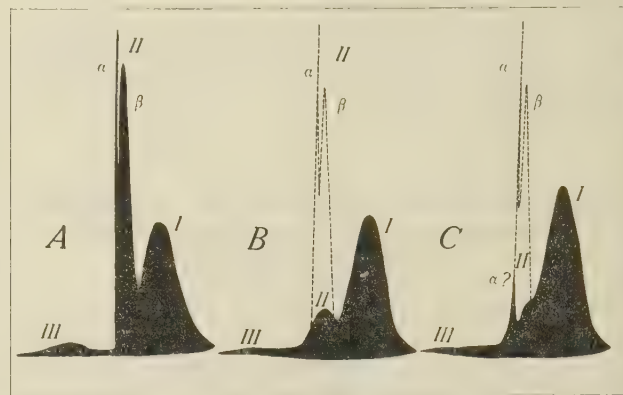


Fig. 1. Diagrammes électrophorétiques (selon LONGSWORTH) d'extraits de muscles de Lapin. Force ionique 0,35. A Muscles normaux. p_H 7,05–1,35 V/cm \cdot 52 600 sec d'électrophorèse. B Muscles fatigués. p_H 7,30–1,38 V/cm \cdot 53 700 sec d'électrophorèse. C Muscles contracturés. p_H 7,10–1,30 V/cm \cdot 52 200 sec d'électrophorèse. En traits interrompus, représentation schématique des gradients α et β des muscles normaux témoins.

0,35 et les composantes j , k_2 et k_1 de ce même groupe à la force ionique 0,15. Ces dernières contiennent vraisemblablement un peu de myosine (JACOB¹) et les phosphorylases a et b (JACOB²). Il n'est peut être pas inutile de souligner la parenté électrocinétique des phosphorylases et des myosines.

Muscles fatigués. – Les muscles sont fatigués *in situ* et jusqu'à épuisement par faradisation de leur nerf moteur: la phase terminale de cette faradisation est effectuée en conditions anaérobiques grâce à l'interruption de la circulation sanguine. Les résultats ont été comparés chaque fois avec ceux fournis par les muscles symétriques, normaux, du même animal.

Les extraits sont moins concentrés en protéines (30 à 50%) et beaucoup moins turbides que les extraits normaux témoins. Sur les diagrammes électrophorétiques (fig. 1B), le groupe II ($\mu = 0,35$) est représenté par un gradient peu homogène, dont le sommet migre avec une vitesse voisine de celle de β ; la bande α n'y peut-être décelée; les asymétries anode-cathode n'apparaissent plus. La concentration relative du groupe II est tombée à 20–25%, sa concentration absolue très approximativement à 1 mg de N/cm². L'aspect et la concentration des autres groupes ne semblent pas modifiés.

Ces résultats confirment ceux de KAMP³, en limitant à la fraction myosine les modifications de solubilité que l'on peut déceler au moyen des méthodes utilisées jusqu'à présent; ils confirment aussi ceux de DUBUISSON⁴, en ce qui concerne l'insolubilisation massive de la myosine α . Enfin, le taux de β est fortement réduit par rapport au témoin, mais il est vraisemblable que la bande diffuse du groupe II en contient encore une certaine quantité. Les modifications d'aspect du groupe II des

¹ J. JACOB, loc. cit.

² J. JACOB, Biochem. J., sous presse (1947).

³ F. KAMP, loc. cit.

⁴ M. DUBUISSON, loc. cit.

extraits de Lapin sont très semblables à celles que nous avions observées sur des diagrammes d'extraits de muscles de Grenouille (DUBUISSON et JACOB¹); toutefois chez ce dernier animal, elles pouvaient être observées à la force ionique 0,15, alors que, chez le Lapin, nous n'avons pu les mettre en évidence qu'en utilisant une force ionique de 0,35.

Muscles contracturés par le monobromacétate de sodium. - 1 cm³ d'une solution à 15% de monobromacétate de sodium a été injectée dans une des artères iliaques; après une demi-heure environ, les muscles sont rigides; l'autre patte, dont les vaisseaux ont été obturés² reste souple et sert de témoin.

Les extraits de muscles contracturés sont moins concentrés et moins turbides que ceux des muscles témoins. Les différences portent, encore une fois, sur le groupe II. Celui-ci comprend deux gradients (fig. 1C): le plus rapide est assez aigu, relativement peu développé, accompagné de turbidité et légèrement asymétrique; il migre avec une vitesse voisine de celle de la myosine α . Le plus lent est diffus, et son sommet migre avec une vitesse nettement inférieure à celle de la myosine β . L'ensemble représente 20 à 30% des protéines totales de l'extrait, soit très approximativement 1,2 mg N/cm³.

Il y a donc, comme dans le cas du muscle fatigué, une diminution importante de la solubilité des myosines α et β ; toutefois, dans le cas de la contracture monohalogénée, la composante α serait moins affectée tandis que, au contraire, la bande diffuse contiendrait moins de myosine β . Une action directe du monobromacétate sodique sur les protéines musculaires est peu probable: l'addition de 1,5% de monobromacétate à un extrait «normal» (durée d'action 12 heures) n'en modifia pas la composition.

En conclusion: les principales fractions de la myosine (myosines α et β de DUBUISSON) sont toutes deux entreprises lorsqu'on soumet un muscle à une excitation extrême ou à la contracture monohalogénée. Leurs variations, toujours considérables, n'évoluent toutefois pas de façon absolument parallèle, ce qui impliquerait une espèce de spécialisation fonctionnelle pour chacune d'elle.

J. JACOB

Laboratoire de biologie générale, Faculté des sciences, Université de Liège, le 2 avril 1947.

Summary

Rabbit muscular globulins soluble between the ionic strengths 0.15 and 0.35 are, in an almost native state, the α and β myosins of DUBUISSON. The extractability of both, α and β , by salt solutions is greatly reduced when the rabbit muscle has been stimulated to exhaustion or poisoned with the sodium salt of monobromacetic acid till a state of rigor is obtained. This reduction however does not proceed in an absolutely similar way for α and β , indicating probable functional differences between these two myosins. The other soluble muscular proteins are practically not affected, as far as the method permits this to be ascertained.

¹ M. DUBUISSON et J. JACOB, Rev. Can. Biol. 4, 426 (1945); Exper. 1, 273 (1945).

² Cette ischémie, pas plus que l'anesthésie de l'animal, ne modifie les diagrammes «normaux» de façon appréciable.

Sur le rôle des groupes thiol dans la coagulation du plasma sanguin

L'hypothèse que la transformation du fibrinogène en fibrine est accompagnée de l'oxydation de groupes thiol

de la protéine en groupes disulfure a été récemment défendue d'une manière particulièrement frappante par LYONS¹. Suivant cet auteur l'action de la thrombine sur le fibrinogène serait double et s'exercerait en deux étapes. Au cours de la première les groupes -SH «cachés» du fibrinogène seraient mis en évidence. Au cours de la seconde il se formerait à partir d'eux des ponts -S-S- unissant les molécules les unes aux autres. Cette dernière transformation résulterait de l'action de la vitamine K présente dans la thrombine sur les -SH libérés. L'analogie existant à première vue entre le mécanisme de la formation de la fibrine conçu de cette manière et le mécanisme de la kératinisation pourrait indiquer le caractère général de pareil processus et son intérêt pour l'étude cytochimique du mécanisme de l'édification des structures intracellulaires. Cette perspective nous a incité à tenter en premier lieu une vérification du rôle des -SH dans la coagulation du plasma sanguin. Nous avons profité à cet effet de l'expérience acquise au cours de ces dernières années par BACQ, DESREUX et leurs collaborateurs dans l'étude de l'action exercée sur les protéines par de nombreux corps organiques halogénés susceptibles de réagir avec leurs groupes -SH «libres» et «cachés» en donnant naissance à des composés de substitution de type R-S-R' ou en provoquant l'apparition de groupes disulfure (bibliographie dans BACQ²). Parmi les corps de cette catégorie nous avons utilisé l'iodacétamide, la chloropicrine, la sulfone et le sulfure de dichloroéthyle³. Nous avons en outre fait appel à la propriété que possède l'acide maléique de se combiner avec les fonctions thiol des protéines (MORGAN et FRIEDMAN⁴).

Tous ces corps, dissous ou, s'ils sont peu solubles dans l'eau, mis en suspension dans un faible volume de tampon au borate de p_H 8,4 sont ajoutés à du plasma de poule non oxalaté et laissés au contact de celui-ci pendant quelques heures à 20°C. Le plasma ainsi traité et du plasma témoin auquel seul du tampon au borate a été ajouté sont portés à 30°C. Dans ces conditions la coagulation du plasma témoin s'effectue en 30 à 60 minutes. Celle du plasma traité par l'iodacétamide 0,05 M, l'acide maléique 0,1 M, la sulfone et le sulfure de dichloroéthyle est par contre totalement inhibée. Enfin, en présence de chloropicrine, une influence opposée se manifeste: la coagulation se produit en quelques minutes ou même se trouve déjà réalisée pendant le séjour du plasma à la glacière. Les mêmes différences s'observent lorsque de la thromboplastine, préparée suivant la technique de CHARGAFF⁵, est ajoutée aux divers tubes en petite quantité et que le temps de coagulation se trouve ainsi notablement diminué.

L'analyse du mécanisme des deux types d'influences qui peuvent s'exercer ainsi sur la coagulation du plasma total a été ébauchée. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont les suivants:

¹⁰ Le blocage des -SH libres et cachés de la thromboplastine par l'iodacétamide ou la chloropicrine, contrôlé par la disparition de toute réaction avec le ferri-cyanure, ne modifie pas son activité de manière appréciable. Ce n'est donc pas à ce niveau qu'agissent les corps étudiés.

¹ R. N. LYONS, Austr. J. exp. Biol. Med. 22, 131 (1944); Nature 155, 633 (1945).

² Z. M. BACQ, Exper. 2, 349, 385 (1946).

³ Nous sommes redevables à M. Z. M. BACQ d'avoir pu utiliser ces divers corps et le prions de trouver ici nos remerciements.

⁴ E. J. MORGAN et E. FRIEDMAN, Biochem. J. 32, 733, 862 (1938).

⁵ E. M. CHARGAFF, H. DAN et A. BENDICH, J. biol. Chem. 145, 593 (1942).

2° L'action préalable de l'iodacétamide sur du fibrinogène purifié suivant la technique indiquée par LYONS (fibrinogène A) empêche totalement sa coagulation par la thrombine. La thrombine est obtenue par l'action de la thromboplastine en présence d'ions Ca sur de la prothrombine préparée suivant la méthode de FERGUSON¹.

3° Le fibrinogène A de LYONS, exposé durant quelques minutes en couche mince à des vapeurs de chloropicrine coagule en un gel délicat formé d'un enchevêtrement de fibrilles de fibrine ainsi que le montre l'observation à l'ultramicroscope.

Ces résultats indiquent que les effets observés sur le plasma entier manifestent des influences s'exerçant directement sur le fibrinogène. Ils s'expliquent parfaitement dans le cadre de la théorie de LYONS si nous admettons que les agents inhibiteurs de la coagulation donnent avec les -SH du fibrinogène des composés de substitution et empêchent ainsi la formation de ponts -S-S- entre les molécules alors que la chloropicrine provoque au contraire l'apparition de ces ponts en réagissant avec les -SH libres du fibrinogène tout comme le ferait suivant LYONS la 2-méthyl-1:4-naphtoquinone.

R. JEENER

Laboratoire de physiologie animale, Université de Bruxelles, le 10 avril 1947.

Summary

Coagulation of hen's blood plasma is inhibited by iodacetamid, dichloroethyl sulfide and sulfone, maleic acid; it is accelerated by chloropicrin. The inhibitory action is probably due to the formation of substitution products by reactions between the inhibiting agent and the -SH groups of the fibrinogen. The coagulating action is probably due to the formation of -S-S-bridges between molecules.

¹ J. H. FERGUSON, J. Lab. clin. Med. 24, 273 (1939).

Sur la synthèse de l'aneurine par le bacille tuberculeux¹

Le bacille tuberculeux est autotrophe pour de nombreuses vitamines. Il synthétise la riboflavine^{2,4}, l'acide *p*-aminobenzoïque^{3,4}, l'acide pantothénique⁴, l'acide nicotinique⁴, la biotine^{4,5}, la vitamine K⁶, les facteurs B₁₀ et B₁₁⁷ et la vitamine Bc⁴.

Notre étude a porté sur la recherche et le dosage de l'aneurine dans les filtrats de cultures de bacilles tuber-

culeux (humains, bovins, aviaires) et BCG sur milieu synthétique de SAUTON.

Pour éviter toute destruction d'aneurine par autoclavage, nos premières recherches ont été faites sur des filtrats non autoclavés de cultures âgées de quatre à huit semaines, de plusieurs souches de bacilles tuberculeux par le test au thiochrome. Pour enlever des filtrats les substances (riboflavine et autres) dont la fluorescence pouvait gêner la lecture de la fluorescence bleue du thiochrome, nous nous sommes servis de la méthode de KOFLER et STERNBACH¹. Nous avons pu constater dans tous les cas la présence d'aneurine.

Nous avons également employé la méthode de SCHOPFER à l'aide du test *Phycomyces blakesleeanus*, qui nous permettait d'opérer sur des filtrats autoclavés².

Nous avons opéré sur les milieux de cultures de quatre souches de bacilles, à savoir: une souche de bacilles tuberculeux humains (souche virulente A 582 du Centre de Collection de types microbiens de l'Institut de bactériologie de Lausanne), une souche de bacilles bovins (virulents, souche Vallée), une souche de bacilles aviaires (A 17, Institut Pasteur, Paris) et une souche de BCG (Institut Pasteur, Paris), ensemencées huit semaines auparavant dans des ballons contenant chacun 200 cm³ de milieu synthétique de SAUTON. Après avoir séparé par filtration (sur filtre taré) les bacilles que nous avons ensuite lavés, tués par autoclavage, séchés et pesés, nous avons déterminé les quantités de filtrats dont nous avons ajouté pour chacun d'entre eux des doses croissantes (0,1; 0,5; 1; 2; 3; 4 cm³) dans des Erlenmeyers de 150 cm³ en verre d'Iéna, contenant chacun 25 cm³ de milieu synthétique de SCHOPFER.

Après stérilisation, à 115° C pendant 20 minutes, chaque flacon reçoit 0,1 cm³ d'une suspension lavée de spores. Dix jours après, les thalles sont récoltées, des-séchées à 100° C et pesés.

Voici les résultats que nous avons obtenus:

Souches	humaine A 582	bovine Vallée	aviaire A 17	BCG
Poids des bacilles secs	1,56 g	1,94 g	1,87 g	0,82 g
Taux d'aneurine en γ /cm ³ de filtrat	0,22 g	0,15 g	0,20 g	0,05 g
Taux d'aneurine dans le filtrat total en γ	30,3 g	18,6 g	27,6 g	6,35 g
Taux d'aneurine en γ , rapporté à 1 g de bacilles secs . .	19,45 g	10,04 g	14,75 g	7,75 g

Ce tableau montre la teneur en aneurine des filtrats de cultures âgées de huit semaines, de trois souches de bacilles tuberculeux et une souche de BCG. Le maximum est obtenu pour la souche humaine A 582.

Au moment de terminer la rédaction de ce travail nous prenons connaissance d'une publication de HILDA POPE et D. T. SMITH (Am. Rev. Tuberculosis 54, 559 (déc. 1946) où ces auteurs ont dosé l'aneu-

¹ M. KOFLER et L. STERNBACH, Helv. chim. acta 24, 1014 (1941).

² Nous remercions M. le Prof. SCHOPFER qui a bien voulu mettre à notre disposition une souche de *Phycomyces blakesleeanus*. Nous sommes redevables des substances biochimiques utilisées à la Maison F. Hoffmann-La Roche & Cie S.A. (Bâle).

¹ Travail (de l'Institut de bactériologie et d'hygiène de la Faculté de médecine de Lausanne [Directeur: Prof. Dr. P. Hauduroy]) subventionné par le Fonds d'études Roche (Bâle).

² C. H. BOISSEvain, W. F. DREA et H. W. SCHULTZ, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 39, 481-483 (1938). - F. ROHNER et F. ROULET, Bioch. Z. 300, 148-152 (1939). - H. R. STREET et R. E. REEVES, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 44, 641-644 (1940).

³ M. LANDY, N. W. LARKUM et E. J. OSWALD, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 52, 338-341 (1943). - T. EKSTRAND et B. SJÖGREN, Nature 156, 476 (1945).

⁴ H. R. BIRD, Nature 159, 33 (1947).

⁵ M. LANDY et D. M. DICKEN, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 46, 449 (1941).

⁶ H. J. ALMQUIST, C. F. PENTLER et E. MECCHI, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 38, 336 (1938).

⁷ R. C. MILLS, G. M. BRIGGS, jr., T. D. LUCKEY et C. A. ELVEHJEM, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 56, 240 (1944).

rine dans les filtrats de culture de bacilles tuberculeux humains et bovins à l'aide du *Lactobacillus fermentum* 36.

A. LUTZ

Institut de bactériologie et d'hygiène de la Faculté de médecine, Lausanne, le 21 avril 1947.

Summary

The tubercle bacillus of the human, bovine, and avian types and the BCG synthesize aneurine, which diffuses into the cultural medium (synthetic medium of SAUTON), in which we have determined it by means of the Phycomyces test.

Aufhebung der Thyrothylin-A-Sekretion der Schilddrüse durch Fütterung mit Methylthiouracil

In früheren Arbeiten¹ hatte ich zeigen können, daß die Wärmetoleranz von thyreoidektomierten Tieren (Meerschweinchen und Kaninchen) bedeutend eingeschränkt ist. Geraten solche Tiere in ein Milieu von ungewohnt hoher Temperatur (Thermostat von 34–35° C), so steigt ihre Körpertemperatur schneller und höher als die der normalen Kontrolltiere. Eine zahlenmäßige Auswertung der Hyperthermie geschah mit Hilfe der sogenannten «Zeit-Wärme-Flächen», die man durch planimetrisches Ausmessen der Temperaturkurven erhält. Die Differenzen sind statistisch berechnet hoch signifikant.

Die herabgesetzte Wärmetoleranz, nach Entfernung der Schilddrüse, wird durch Verabreichung von Thyroxin weder zum Verschwinden gebracht noch gebessert – im Gegenteil, die mit Thyroxin behandelten schilddrüsenlosen Tiere ertragen die Überhitzung noch schlechter. Deshalb betrachten wir das Ergebnis dieser Versuche als eine Ausfallerscheinung des einen der beiden thyroxinantagonistischen Schilddrüsenhormone, des *Thyromythrins A* («Kühlhormon» MANSFELDS), das bekanntlich dann ausgeschüttet wird, wenn der Organismus der Gefahr einer Überhitzung ausgesetzt ist und die oxydativen Prozesse im Interesse der Wärmeregulation herabzusetzen vermag².

In denselben Arbeiten¹ habe ich auch gezeigt, daß Tiere, die eine Zeitlang mit Methylthiouracil gefüttert wurden, in Überwärmungsversuchen ebenfalls leichter und höher überhitzt werden als die Kontrollen, sie benehmen sich also bezüglich der Wärmetoleranz ähnlich wie schilddrüsenlose Tiere. Diese Beobachtung sprach für die Möglichkeit, daß das Methylthiouracil – von dem angenommen wird, daß es die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse hemmt bzw. aufhebt – auch die Sekretion des *Thyromythrins A* einzustellen imstande ist.

Um diese Frage zu prüfen, wurden Versuche an Kaninchen, Hunden und Ratten angestellt. Angewendet wurde das MANSFELDSche Originalverfahren³ zur Demonstration der *Thyromythrins* Wirkung. Die Grundlage der Methode ist, daß das eiweiß- und lipoidfreie Serum eines überhitzten Tieres («Wärmeserum») den Grundumsatz eines Normaltieres herabsetzt. Als Wärmeserumspender dienten Kaninchen und Hunde, die 5 Stunden lang in einem Thermostaten von 34–35° C gehalten wurden, wobei sie einen mäßigen Anstieg der Körpertemperatur zeigten. Das aus der Jugularvene genommene Blut wurde nach Gerinnung zentrifugiert, das so gewonnene Serum mit fünfmaligem Volumen Alkohol enteiweißt, das Filtrat mit Äther von Lipoidsubstanzen befreit. 2,5 cm³ des so präparierten Serums wurde Ratten subkutan eingespritzt. Der Grundumsatz der Ratten wurde vorher in mehrtägigen Vorperioden in mehreren Einzelbestimmungen festgestellt. Die Stoffwechselbestimmungen wurden mit dem Apparat von BELÁK und ILLÉNYI¹ ausgeführt, der die gleichzeitige Messung des O₂-Verbrauches (volummetrisch) und der CO₂-Produktion (titrimetrisch) ermöglicht. Die Innentemperatur des Apparates betrug 29° C, da es bei solchen Versuchen sehr wichtig ist, daß die Umgebungstemperatur innerhalb der – für das gewählte Tier – rassenspezifischen Behaglichkeitszone liege, damit die chemische Wärmeregulation weder in positiver noch in negativer Richtung beeinflusst werde. Die Stoffwechselbestimmungen wurden regelmäßig 2 (manchmal 3), 5, 7 (manchmal 9), 24 (manchmal 48) Stunden nach Injektion der Wärmesera vorgenommen.

Nachdem die Wirksamkeit der Wärmesera in der eben beschriebenen Weise festgestellt wurde, erhielten die Blutspender 4 Wochen lang Methylthiouracil (Chem. Fabrik Egger, Budapest), und zwar Tagesdosen von 0,10 g/kg *per os* in Suspension durch die Magensonde. Nach dieser Behandlung wurden die Überwärmungsversuche wiederholt.

In Tabelle I und II sehen wir den Verlauf von zwei Versuchen über die Wirkung der Wärmesera vor und nach Methylthiouracilbehandlung; sämtliche Versuchsergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt. Man sieht, daß die Wärmesera normaler Tiere – wie das bekannt ist – den Grundumsatz der Ratten ausnahmslos herabsetzte. Eine Abnahme des Stoffwechsels konnte meistens schon 3 Stunden nach der Seruminjektion beobachtet werden, sie erreichte ein Maximum nach 5 bis 7 Stunden (ausnahmsweise nach 9 Stunden) und war in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche nach 24 Stunden abgeklungen. In einem Fall dauerte der Effekt 48 Stunden lang.

Wie man aus der zweiten Kolonne der Tabelle III sieht, konnte der Grundumsatz der Ratten mit den nach Methylthiouracilbehandlung gewonnenen Wärmesera nicht mehr herabgesetzt werden. Die Differenzen liegen innerhalb der Fehlergrenze.

Die zahlenmäßigen Angaben über die Wirksamkeit der Wärmesera vor und nach Methylthiouracilfütterung wurden – als kleine Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten betrachtet – einer mathematisch-statistischen Beurteilung unterzogen². Die Differenzen zeigten sich hoch signifikant ($P < 0,001$).

Um sicher zu sein, daß die Kaninchen und Hunde tatsächlich unter Methylthiouracilwirkung gestanden sind, wurden die Tiere nach den Versuchen getötet und die Schilddrüsen histologisch bearbeitet. (Für die mikro-

¹ S. BELÁK und A. ILLÉNYI, Biochem. Z. 281, 27 (1935).

² Nach den Formeln:

$$s_d^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left[\sum_{i=1}^{N_1} (x'_i - \bar{x}')^2 + \sum_{i=1}^{N_2} (x''_i - \bar{x}'')^2 \right];$$

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s_d} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}; n = N_1 + N_2 - 2.$$

aus A. LINDER, Statistische Methoden. Birkhäuser, Basel 1945. S. 53.

¹ B. V. BERDE, Exper. 2, 498 (1946); Acta Hungarica physiologica 1947 (im Druck).

² G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. B. Schwabe, Basel 1943. S. 164 ff.

³ G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. B. Schwabe, Basel 1943. S. 164 ff.

skopische Untersuchung des Materials sowie das hier mitgeteilte Mikrophotogramm habe ich Herrn Adjunkt Dr. L. DÁNOS [Pathologisches Institut der Universität Pécs] zu danken.) Die Schilddrüsen zeigten die von den englischen und amerikanischen Forschern für Thiouracilwirkung charakteristisch gefundenen «Basedow-ähnlichen» Veränderungen: Hyperämie, hohes hyperplastisches Epithel, Kolloidschwund. Ein Beispiel ist auf Fig. 1 zu sehen. Es liegt also außer Zweifel, daß das angewendete Methylthiouracil schilddrüsenwirksam war.

Tabelle I

Wirkung von 2,5 cm³ Wärmeserum eines Normalkaninchens auf den Stoffwechsel der Ratte

	1 O ₂ / 24 Std.	1 CO ₂ / 24 Std.	RQ.	Cal/ 24 Std.	Diffe- renz
Grundumsatz. . .	3,574	2,808	0,78	17,1	
1,5 Stunden nach der Injektion . .	3,410	2,711	0,79	16,3	
3 Stunden nach der Injektion . . .	3,335	2,628	0,77	15,8	
5 Stunden nach der Injektion . . .	2,301	1,915	0,83	11,1	– 35 %
7 Stunden nach der Injektion . . .	2,737	2,509	0,92	13,5	
24 Stunden nach der Injektion . . .	3,679	2,947	0,80	17,6	

Tabelle II

Wirkung von 2,5 cm³ Wärmeserum eines Methylthiouracilkaninchens auf den Stoffwechsel der Ratte

	1 O ₂ / 24 Std.	1 CO ₂ / 24 Std.	RQ.	Cal/ 24 Std.	Diffe- renz
Grundumsatz. . .	3,595	3,274	0,91	17,7	
2 Stunden nach der Injektion . . .	3,945	3,296	0,83	19,0	+ 7 %
5 Stunden nach der Injektion . . .	3,396	3,071	0,90	16,7	
7 Stunden nach der Injektion . . .	3,360	3,085	0,91	16,6	– 5 %
24 Stunden nach der Injektion . . .	3,815	3,230	0,85	18,5	

Tabelle III

Wirkung der Wärmesera auf den Stoffwechsel von normalen Ratten

Nr.	Spendertier	Maximale Änderung des Stoffwechsels nach Injektion von 2,5 cm ³ Wärmeserum gewonnen	
		vor Methylthiouracilbehandlung	nach
1.	Kaninchen	– 35 %	– 5 %
2.	Kaninchen	– 22 %	+ 3 %
3.	Kaninchen	– 48 %	– 7 %
4.	Kaninchen	– 17 %	+ 1 %
5.	Kaninchen	– 46 %	– 8 %
6.	Kaninchen	– 22 %	+ 4 %
7.	Hund	– 14 %	– 4 %
8.	Hund	—	– 5 %
		Mittelwert – 29 %	Mittelwert – 3 %
P < 0,001			

Aus den Versuchen geht hervor, daß *die stoffwechselhemmende Wirkung der Wärmesera verlorengeht, wenn die Spendertiere vorher mit Methylthiouracil gefüttert werden*. Diese Tatsache kann – unserer Meinung nach – nur so gedeutet werden, daß *das Methylthiouracil die Sekretion des Thyromythrins A (Kühlhormon) in der Schilddrüse aufhebt*.

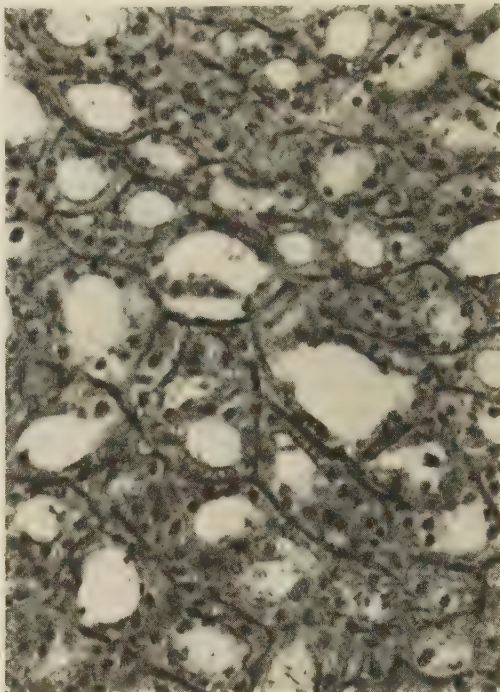


Fig. 1. Mikrophotogramm aus der Schilddrüse eines Methylthiouracilkaninchens.

Zahlreiche Versuche an Menschen, Tieren, *in vitro*, und Beobachtungen mit Hilfe des Metamorphosetestes sprechen dafür, daß der Angriffspunkt der Thiouracilderivate in dem Schilddrüsenepithel zu suchen ist. Als biochemische Erklärung der Wirkung wurde bisher die Aufhebung der Thyroxinsynthese durch Hemmung der Jodierungsprozesse betrachtet¹. Unsere hier mitgeteilten Versuche dienen als Beweis dafür, daß die Thiouracilderivate eine viel allgemeinere Wirkung in der Schilddrüse ausüben, vielleicht sogar die ganze innersekretorische Funktion der Schilddrüse hemmen. Für diese Möglichkeit sprechen unsere Versuche, in denen es gelungen ist, die Sekretion des Thyromythrins A durch Methylthiouracilfütterung aufzuheben, obzwar das Thyromythin A (von der Formel C₂₀H₄₀O oder C₂₀H₄₂O) kein Jod enthält².

¹ A. L. FRANKLIN, S. R. LERNER und I. L. CHAIKOFF, *Endocrinology* 34, 265 (1944). – E. B. ASTWOOD und A. BISSEL, *Endocrinology* 34, 282 (1944). – R. W. RAWSON, I. F. TANNHEIMER und W. PEACOCK, *Endocrinology* 34, 245 (1944). – A. S. KESTON, E. D. GOLD-SMITH, A. S. GORDON und H. A. CHARIPPER, *J. biol. Chem.* 152, 241 (1944). – A. COUCEIRO, L. G. VIEIRA und J. DE MORAES, *Rev. brasil. biol.* 4, 173 (1944). – R. W. RAWSON und andere, *J. clin. Endocrinology* 4, 1 (1944). – A. L. FRANKLIN und I. L. CHAIKOFF, *J. biol. Chem.* 152, 295 (1944). – A. L. FRANKLIN, I. L. CHAIKOFF und S. R. LERNER, *J. biol. Chem.* 153, 151 (1944).

² ANNA MANSFELD, *Schweiz. med. Wschr.* 76, 439 (1946); *Nature* 157, 491 (1946).

Frl. MARIA SCHNELL bin ich für die technische Hilfe zu Dank verpflichtet.

B. VON BERDE

Physiologisches Institut der Universität Budapest,
den 26. Februar 1947.

Summary

G. MANSFELD demonstrated that in the serum of overheated animals a substance (thermothyrene A) is present which, injected into normal animals, decreases O_2 -consumption. Serum of thyroidectomized animals has no effect.

Dogs and rabbits were treated daily with 0.10 g per kg methylthiouracil during 4 weeks, and were then subjected for 5 hours to a temperature of 34–35° C which raised their body temperature by 0.5–1.5° C. 2.5 cm³ of serum obtained at the end of the 5 hours period failed to reduce O_2 -consumption of normal rats, while sera of untreated dogs and rabbits produced after similar exposure to high temperature a fall of O_2 -consumption by 14–48%. It is therefore evident that methylthiouracil not only inhibits the formation of thyroxine but of thermothyrene A as well.

The fact that thermothyrene A contains no iodine proves conclusively that the action of thiouracil compounds cannot be exclusively an inhibition of iodination.

PRO LABORATORIO

Über eine neue Präparationsmethode für elektronenmikroskopische Untersuchungen

Bei der Untersuchung von sehr feinen dispersen Teilchen im Elektronenmikroskop hat man immer mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen bezüglich der für das Mikroskop geeigneten Präparation.

Gewisse Teilchen lassen sich zwar gut in Wasser dispergieren und dann auf die Objektträgerfolie in Tropfensuspension bringen. Bei vielen Teilchen aber entsteht beim Austrocknen wieder eine starke Agglomeration in größeren Komplexen, welche eine geeignete elektronenmikroskopische Untersuchung verhindert. Viele Substanzen lassen sich übrigens gar nicht in flüssige Suspension bringen. Es wurde daher eine neue Methode gesucht, um diese Schwierigkeiten zu umgehen:

Es ist bekannt, daß kleine Teilchen durch hochgespannten Gleichstrom zerstäubt werden. Diese Art der Zerstäubung wird auch in der sogenannten elektrischen Entstaubung verwendet oder, wie neuerdings bekannt, zum aufstauben von Schwefel auf Reben. Ein Versuch mit dieser Methode hat aber gezeigt, daß nur die verhältnismäßig großen Teilchen durch die Hochspannung weggestäubt werden. Überraschenderweise hat man feststellen können, daß die kleineren Teilchen schwer zerstäubbar sind und auf der Unterlage haften bleiben. Dies rührt daher, weil bei den großen Teilchen durch die Hochspannungsaufladung die elektrischen Kräfte die Adhäsionskräfte überwiegen. Bei den kleinen Teilchen dagegen überwiegen die Adhäsionskräfte an der Unterlage und die Teilchen bleiben daher bei dieser elektrischen Zerstäubung zurück. (Es ist ein ähnlicher Vorgang wie bei den Kometenschweif, welche immer von der Sonne abgewendet sind, weil der Lichtdruck auf die Teilchen des Schweifes bei einer gewissen Teilchen-

größe die Anziehung durch Gravitation überwiegt. Die Anziehung geht proportional d^3 , die Abstoßung proportional d^2 , wenn d der Teilchendurchmesser ist.)

Die Präparation auf diese Art ist sehr einfach. Man braucht nur eine elektrostatische Maschine, von der ein Pol mit einer Spitze verbunden ist, welche auf einer Glasplatte aufliegt. Auf der Glasplatte verteilt man eine Anzahl Objektträger vom Elektronenmikroskop, welche mit Trägerfolien versehen sind, und auf diese Trägerfolien wird die vorher nach üblichen Methoden zerteilte Substanz trocken aufgestäubt. Sobald Hochspannung an die Spitze gelegt wird, fliegen alle größeren Teilchen weg und nur die allerfeinsten bleiben auf der Folie haften. Mit einer Veränderung der Hochspannung kann eine gewisse Selektion der Teilchengröße bewirkt werden.

Die Methode eignet sich auch zur Präparation von staubförmigen Substanzen auf Drahtnetzen ohne Trägerfolie, weil hier wiederum nur diejenigen Teilchen an den Netzdrähten haften bleiben, bei welchen die Adhäsionskräfte die elektrischen Kräfte überwiegen.

G. INDUNI

Laboratorium der Firma Trüb, Täuber & Co. AG.,
Zürich den 8. Mai 1947.

Summary

The author suggests a new method of preparation of particles for investigation with the electronic microscope. In general it is very difficult to obtain a suitable distribution of these small particles. The method is based on the different effects of adhesion forces and electric forces on the particles as a function of their size.

Eine Methode zur Bestimmung des Endpunktes der Sol-Gel-Umwandlung bei der Plasmagerinnung

Um den Gehalt eines Blutplasmas an Prothrombin zu bestimmen, bedient sich das klinisch-chemische Laboratorium zumeist der von QUICK¹ angegebenen Einstufenmethode. Dazu werden die Gerinnungsfaktoren Thromboplastin, Ca und Fibrinogen bestmöglich konstant gehalten, so daß als Variable der Prothrombingehalt des zugesetzten Blutplasmas übrigbleibt. Als Meßwert dient die Zeit, welche notwendig ist, bis das Kettenwachstum der Fibrinfäden die Größenordnung von >0,1 mm erreicht und damit von Auge sichtbar wird. Es wird vorausgesetzt, daß sowohl die Aktivierung des Prothrombins zum Thrombin wie die Umwandlung des Fibrinogens zum Fibrin zeitlich konstant verläuft und dadurch vergleichbar ist. Normalerweise benötigt ein menschliches Blutplasma 11–12 Sekunden bis zum Erscheinen der ersten Fibrinfäden. Diese äußerst knappe physiologische Schwankungsbreite macht die Methode stark von Zeitmessungsfehlern abhängig. Sie liefert deshalb nur in der Hand des Geübten zuverlässige Resultate.

Um eine Routinemethode zu schaffen, welche die erwähnten subjektiven Momente möglichst ausschließt, haben wir die Beobachtungszeit auf das 10–20fache verlängert, indem wir als Endpunkt der Zeitmessung die vollendete Sol-Gel-Umwandlung wählen, somit jenen Moment, wo das Proteinsol seine Fließfähigkeit verliert und zum gallertartigen Gel erstarrt. Dazu haben wir eine Vorrichtung geschaffen, welche gestattet, bis zu 5 Röhrchen so in eine Wippe zu klemmen, daß sie zwar

¹ A. J. QUICK, The Hemorrhagic Diseases. Springfield, U.S.A., 1942, S. 312.

ständig vom Wasser des Thermostaten umspült sind, jedoch die Fließbewegung ihres Inhaltes von Auge genau verfolgt werden kann. Die Röhrchen besitzen eine Gabelung; in den Ansatz wird vorgängig die mol/40- CaCl_2 -Lösung pipettiert. Sind die Parallelversuche damit beschickt, so läßt man im geeigneten Zeitmoment (Zeit 0) durch eine leichte Drehung der Wippe die CaCl_2 -Lösungen zu den Gerinnungsansätzen fließen und erreicht damit die zeitliche Übereinstimmung des Reaktionsbeginns sowie eine fehlerfreie Temperaturkontrolle, da keine Abkühlung in einer Pipette stattfinden kann. Dadurch wird eine vorzügliche Reproduktionsfähigkeit gewährleistet. Durch Auf- und Niederbewegen der Röhrchen wird der Gerinnungsansatz gut homogenisiert und alsbald seine Fließbewegung kontrolliert. Das Aufhören derselben darf bei 4 Parallel-

0,1 cm^3 Oxalatplasma

0,1 cm^3 Phosphatpuffer und 1,4-Oxyphenyl-Na-sulfonat

0,2 cm^3 Thrombokinas (F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel)

dazu werden nach 1-2 Minuten Stehen im Thermostat bei 30°C 0,2 cm^3 mol/40 CaCl_2 hinzugemischt. Für das Puffer-Oxyphenyl-sulfonat-Gemisch werden 6 cm^3 mol/15 KH_2PO_4 und 14 cm^3 mol/15 Na_2HPO_4 mit 80 cm^3 einer Lösung versetzt, in welcher man 6,53 g reines 1,4-Oxyphenyl-Na-sulfonat gelöst hatte. Dasselbe ist im vollständigen Gerinnungsansatz (Vol. 0,6 cm^3) mol/18. Die Pufferung auf pH 7,2 ist nach SEEGERs und SMITH¹ optimal. Die untenstehenden Kurven, welche die zeitliche Abhängigkeit der Sol-Gel-Umwandlung(t) von der Plasmakonzentration (c) wiedergeben, sind nach dem Vorschlage LEGLERs² im logarithmischen Koordinatennetz aufgetragen.

Der Kurvenverlauf beweist, daß dem Meßvorgang die Gesetzmäßigkeit $t = k \cdot c^{-a}$

zugrunde liegt, somit eine analoge Beziehung wie der nach QUICK gemessenen Prothrombingerinnungszeit (Z) und Prothrombinkonzentration (C). Da die neue Methode ohne weiteres gestattet, auch ausgeprägte Hyperprothrombinämien zu messen, so bestimmten wir den Prothrombingehalt des Blutplasmas von Kaninchen (K) und Hund (H) im Verhältnis zum Mensch (M); A. J. QUICK *et al.*³ (1935) fanden die Gerinnungszeiten sich verhaltend wie 23 (M):12 (K):10 (H), während die von uns gemessenen Zeiten sich verhalten wie 22 (M):13 (K):10 (H). Trotz dieser guten Übereinstimmung der beiden Methoden müssen erst noch weitere Versuchsreihen den Beweis erbringen, ob die Vergleichbarkeit der Resultate allgemein gültig ist. Einer Prothrombinabnahme von 50% entspricht nach unserer Methode eine Verlängerung des Meßvorganges von 45-55 Sekunden, gegenüber nur 3-4 Sekunden nach QUICK. Die verlängerte Meßperiode gestattet die genauere Erfassung der Reaktionskinetik. Dies erweist sich an den Kurven der Beispiele von krankheitshalber veränderten Plasmen; dort ist nicht nur der Parameter k von der Normalkurve abweichend, sondern oft auch die Exponentialkonstante a. Mit den mannigfaltigen Differenzierungsmöglichkeiten, die sich daraus ableiten, sind wir beschäftigt.

CH. WUNDERLY

Medizinische Universitätsklinik Zürich, 14. Mai 1947.

Summary

In order to measure the clotting time of blood plasma the sol-gel transformation is observed. The process is retarded with mol/18 of 1,4-oxyphenyl-sulfonate. A lowering of the prothrombin content of 50% results in a difference of time against normal values of 45-55 sec., compared with 3-4 sec. with the method of QUICK.

¹ W. SEEGERs und H. P. SMITH, *Am. J. Physiol.* **137**, 348 (1942).

² R. LEGLER, *Helv. chim. acta* **26**, 1512, 1673 (1943).

³ QUICK, STANLEY-BROWN und BANCROFT, *Am. J. med. Sci.* **190**, 501 (1935).

Sol/Gel Umwandlungszeit

bei der Plasmagerinnung

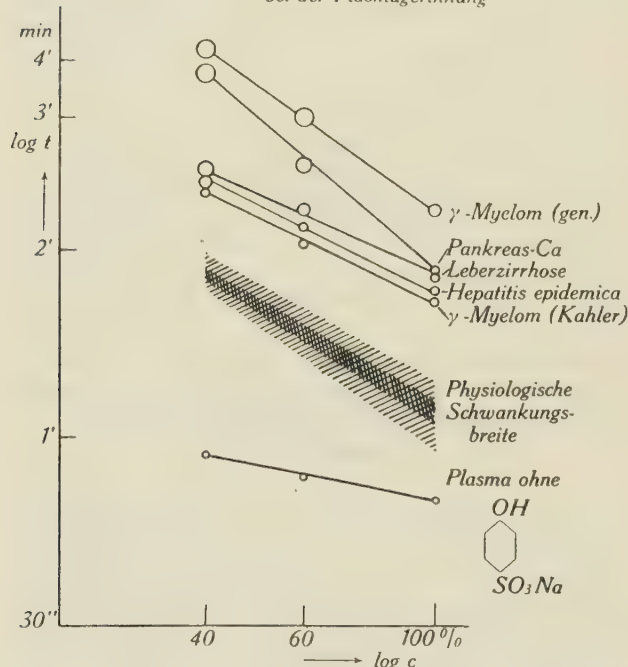


Fig. 1. Auf der Abszisse ist der Logarithmus der Prothrombinkonzentration notiert; auf der Ordinate der Logarithmus der Sol-Gel-Umwandlungszeit.

Der Radius der Kreise gibt die Meßgenauigkeit in bezug auf die Zeit.

versuchen nicht mehr als 3 Sekunden auseinanderliegen. Der Ansatz hat folgende Zusammensetzung:

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensionen - Reviews

Organic Chemistry

By LOUIS F. FIESER and MARY FIESER

1091 pp. (D. C. Heath & Co., Boston 1944) (\$6)

Das Lehrbuch der organischen Chemie von L. und M. FIESER ist trotz gewisser Mängel etwas vom besten, was für den Chemiestudierenden und auch für den Chemiker in der jüngsten Zeit geschrieben worden ist. Der klare und fließende Stil läßt auch denjenigen leicht fol-

gen, der mit der englischen chemischen Fachsprache nicht restlos vertraut ist, ja das Buch bildet sogar eine sehr günstige Gelegenheit, sich diese Kenntnisse anzueignen.

In 40 Kapiteln auf rund 1000 Seiten geben die beiden Autoren einen Überblick über die meisten Gebiete der organischen Chemie. 10 Kapitel befassen sich mit der aliphatischen Chemie, es folgen dann separate Kapitel über Stereochemie, Ringformation, Gummi, Kohlehydrate, Proteine, mikrobiologische Prozesse, über die Rolle der Kohlehydrate in biologischen Prozessen

und über Fett- und Proteinstoffwechsel. Anschließend folgt dann wieder in orthodoxerer Anordnung die aromatische Chemie, den Schluß des Werkes bilden Kapitel über Farbstoffe, synthetische Fasern, Kunststoffe, Sterine, Isoprenoide, Vitamine und Chemotherapeutika.

Das Buch will den Studierenden nicht durch ein ungeheures Tatsachenmaterial abschrecken, es handelt sich nicht um eine Kompilation von möglichst vielen Formeln und physikalischen Eigenschaften, sondern das Buch versucht den Studierenden in eine schwierige und für viele vielleicht spröde Materie einzuführen und sie zu chemischem Denken anzuregen. Für den Chemiker, der mit den meisten Tatsachen schon vertraut ist, ist die Lektüre einzelner Kapitel wegen der klaren und plastischen Darstellung ein Genuß. Dabei darf allerdings nicht übersehen werden, daß das Buch etwas einseitig auf Naturstoffe eingestellt ist. Ausgezeichnete Informationsmöglichkeiten bieten die meisten speziellen Kapitel (Gummi, mikrobiologische Prozesse, Stoffwechsel usw.); für den Nichtfachmann und für den Studierenden ist das Kapitel über Sterine zu umfangreich, gerne würde man dagegen etwas mehr über Terpene finden. Der Hauptnachteil des FIESERSCHEN Buchs ist der, daß heterozyklische Verbindungen überhaupt nicht besprochen werden, was bei der Wichtigkeit dieser großen Klasse von Stoffen unverständlich ist.

Abgesehen von kleineren Entgleisungen, wo auf die leider wiederauferstandene Verwechslung von Prehnit und Mellophansäure verwiesen werden muß, ist das Buch frei von Fehlern, es verfügt über einen guten Index und am Schluß jedes Kapitels finden sich Literaturhinweise auf Probleme von speziellem Interesse. Trotz der oben angebrachten Kritik muß aber gesagt werden, daß das Buch von L. und M. FIESER einen sehr lesenswerten Überblick über das Gebiet der organischen Chemie gibt. Nahtstellen, die darauf hinweisen könnten, daß sich zwei Autoren in die Aufgabe geteilt haben, lassen sich kaum feststellen und die in der Einleitung erwähnten nachteiligen äußeren Umstände haben sich anscheinend nur zum Vorteil dieses Werkes ausgewirkt.

E. SCHLITTLER

Kommentar zur

«Pharmacopœa Helvetica, Editio quinta»

948 S.

(Selbstverlag des Schweizerischen Apothekervereins, Zürich 1947) (Fr. 62.40)

Vor vielen Jahren schon wurde die Bearbeitung eines seit langem notwendig gewordenen Kommentars zur Pharmakopœe V vom Jahre 1933 in Angriff genommen. Dieses Werk ist nun soeben erschienen. Es zeichnet sich vor allem durch seine Vollständigkeit aus, ohne sich in unwichtige Details zu verlieren.

Schon der allgemeine Teil des Kommentars macht uns in prägnanter Kürze mit neuen, in der Ph.H.V. noch nicht angeführten Methoden bekannt. (Sterilisation durch Keimfiltration, Konservierung auf chemischem Wege u.a.m.) Durch Einbeziehung neuer Gesichtspunkte (Aufbewahrungstemperatur, Lichtschutzwirkung der Gläser usw.) und durch übersichtliche Zusammenstellungen (Umschlagsintervalle von Indikatoren, Reagenzien auf organische Stoffgruppen usw.) erleichtert er uns die allgemeinen praktischen und theoretischen Anschauungen.

Auch der spezielle Teil hält Vergleichen mit Kommentaren ausländischer Pharmakopöen stand, ja übertrifft

diese, da er längst fällige Korrekturen richtigstellt (z. B. Cold Cream) und modernen Anschauungen durch Berücksichtigung vieler neuerer Literatur gerecht wird. Dies tritt namentlich bei den generellen Artikeln der galenischen Präparate zutage.

Neu eingeführt wurde die Aufzählung der Bestandteile der einzelnen Artikel und deren Anwendungsgebiete, wodurch sich ein abgerundetes Bild ergibt, das vielleicht nur noch durch Angabe der Originalliteratur bei Synthesen von Arzneistoffen hätte vervollständigt werden können.

Für die Bearbeitung des chemischen Teiles zeichnet an Stelle des leider allzu früh verstorbenen Prof. Dr. R. EDER, Dr. H. KÄSERMANN, während für den galenischen Teil Prof. Dr. J. BÜCHI, für den pharmakognostischen Teil Prof. Dr. H. FLÜCK als verantwortliche Bearbeiter zeichnen. So stellt der Kommentar nicht nur für den Apotheker, sondern für alle in pharmazeutischer Richtung arbeitende Personen ein unerläßliches Hilfsmittel und Nachschlagewerk dar.

P. SPEISER

- - - -

Nuclear Physics Tables and an Introduction to Nuclear Physics

By J. MATTAUCH and S. FLÜGGE

173 pp., 28 figs, and 8 four-color plates

Translated from the German

by E. P. Gross and S. Bargmann

(Interscience Publishers, Inc., New York 1946) (\$12/-)

Die «Kernphysikalischen Tabellen» von MATTAUCH und FLÜGGE sind im Jahre 1942 im Springer-Verlag in Berlin erschienen. Die erste Hälfte des Bandes bildete eine ausgezeichnete Einführung in die Kernphysik, die zweite Hälfte eine meisterhafte tabellarische Zusammenstellung aller damals bekannten, zahlenmäßig erfaßbaren Konstanten der Atomkerne, wie Isotopengewichte, Häufigkeiten, Halbwertszeiten, Kernspektren, Reaktionsenergien u. a. sowie eine damals vollständige Literaturübersicht aller beobachteten Kernprozesse. Das deutsche Werk war auch den amerikanischen Kernphysikern ganz unentbehrlich, wurde deshalb ins Englische übersetzt, und es spricht für seine Wertschätzung in der ganzen Welt, daß es jetzt «with the consent of the Alien Property Custodian» in USA. neu in den Handel gelangt. Die Übersetzung ist wörtlich, die Tabellen und Tafeln sind mit phototechnischen Hilfsmitteln reproduziert, was zwar den Ersatz der deutschen Beschriftung, nicht aber die Korrektur von Druckfehlern erlaubte. So ist das Quadrupolmoment des Deuterons auch in der Tabelle I der englischen Ausgabe tausendmal zu groß angegeben.

Es ist grotesk, daß auf dem Gebiete der Physik, das seit 1942 vor allem dank der amerikanischen Forschung die gewaltigste Entwicklung erlebt hat, heute ein deutsches Werk aus jenem Jahre, sachlich gänzlich unverändert, neu in USA. erscheint. Die Größe der Aufgabe, das Werk inhaltlich auf den heutigen Stand zu bringen, aber wohl auch die Tatsache, daß dies nicht als im öffentlichen Interesse liegend betrachtet wird, werden hoffentlich nicht mehr allzu lange die Publikation moderner kernphysikalischer Tabellen verhindern. In der Zwischenzeit wird allerdings die vorliegende Ausgabe immer noch vorzügliche Dienste leisten, und so ist der Neudruck sehr zu begrüßen. Die Ausstattung erreicht fast diejenige der Originalausgabe, leider ist der Preis jedoch von prohibitiver Höhe.

E. MIESCHER

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

EXPERIENTIA MAJORUM

Notizen zur Geschichte der Sphygmographie

II

Die Anfänge der physikalischen Pulsforschung im 17. und 18. Jahrhundert

War in den beschreibenden Naturwissenschaften durch die Renaissance der Bann endgültig gebrochen worden, der seit dem Altertum auf dem Studium der Pflanzen- und Tierwelt lag, so machte sich in der Lehre von den Körperfunktionen über das 17. Jahrhundert hinaus noch immer der Einfluß galenischer Betrachtungsweise geltend. Als Beweis für diese Tatsache mögen auf unserem eng umschriebenen Gebiet einzelne Anschauungen des posnischen Arztes JOSEF STRUTHIUS (STRUSS, 1510 bis 1568) und des oberitalienischen Physiologen SANTORIO SANTORIO (SANCTORIUS, 1561–1636) angeführt werden.

In seiner seltenen Schrift *Sphygmicae artis iam mille ducentos annos perditae et desideratae Libri V* (Basel, Joh. Oporin, 1555) sucht der Leibarzt des Königs SIGMUND AUGUST von Polen der von GALEN überlieferten, aber später nach seiner Ansicht wieder vernachlässigten, 1200 Jahre alten Pulslehre neues Leben zu verleihen und ihre Stellung in der Physiologie, Diagnostik und Therapie zu festigen. Bei aller Aufgeschlossenheit gegenüber den Grundsätzen der neuen Naturforschung bleibt seine Darstellung doch weitgehend dem scholastischen Denken verhaftet. Und der Inhalt seines Werkchens basiert in allen Teilen auf der Pulslehre GALENS, die ja bekanntlich in der Unterscheidung unzähliger Pulsarten kaum mehr zu übertreffen war. Immerhin finden sich erste Anzeichen einer ernst zu nehmenden naturwissenschaftlichen Skepsis, die am deutlichsten im Buch über die Technik des Pulsfühlers (Lib. II) zum Ausdruck kommt. Er betont dort immer wieder die Schwierigkeit der Palpation und läßt an verschiedenen Stellen durchblicken, daß eine Pulsunterscheidung lediglich durch Betastung ungenügend ist. Insbesondere weist er im Abschnitt über die Erkennung der einzelnen Pulsrhythmen darauf hin, daß für eine umfassende Beurteilung des Pulses das Verhältnis der Zeitdauer der Kontraktion und der Distension der Arterie bestimmt werden muß¹. Es sei unmöglich, mit dem Finger den Beginn der Dehnung und das Ende der Zusammenziehung der Arterie festzustellen. Ohne Zweifel ist STRUTHIUS bestrebt, den Vorgang an der Arterie möglichst genau zu registrieren und damit einer der wichtigsten Körperfunktionen auf den Grund zu gehen.

Die bei ihm vorhandenen Ansätze einer physiologischen Pulsforschung, aus der später die Sphygmographie hervorgehen sollte, blieben jedoch unbeachtet. Vorerst stand das von der medizinischen Praxis her gestellte Problem der Pulszählung im Vordergrund des Interesses. Wenn dieses auch mit unserem Thema nur in loserem Zusammenhang steht, so müssen die dafür verwendeten Hilfsmittel zur Wahrung der geschichtlichen Kontinuität doch einer kurzen Betrachtung unterzogen werden. In den letzten Jahrzehnten des 16. Jahrhunderts hatte GALILEI die Gesetze der Pendelschwingungen entdeckt. Damit war ein neuer Weg für die Zeitbestimmung gewiesen. Es ist nun verständlich,

¹ *Rhythmi non noscentur, nisi integra tempora distensionis et contractionis, noscantur. horum enim temporum proportionem ex comparatione, rhythmus sunt. quo pacto autem comparabimus ad invicem ea quae ignota nobis sunt? Quod vero ignota sint integra tempora motus utriusque, nobis inde constat, quoniam et motus distensionis et contractionis integer, nobis cognitus esse non potest.* Lib. II, cap. 12, pag. 119 seq.

daß sich auch die Ärzte dieses willkommenen Mittels bedienten, um den zeitlichen Ablauf bestimmter Vorgänge zu erfassen. Als nächstliegendes Phänomen bot sich der Puls der neuen Betrachtungsweise dar. Der erste, der nach HUARD¹ das Verfahren des Pendels für die Pulszählung angewendet hätte, wäre ein gewisser ROGANUS (1594) gewesen. Doch sind darüber keine Einzelheiten bekannt.

An GALILEI knüpft auch der paduanische Gelehrte SANTORIO an, der als Begründer der Lehre vom vegetativen Stoffwechsel und der medizinischen Thermometrie betrachtet werden darf. Auch bei ihm fällt jedoch trotz allen fortschrittlichen Ideen die starke Abhängigkeit von GALEN auf. Viele seiner Neuerungen gehen auf Äußerungen des pergamenischen Fürsten der Heilkunde zurück. Dies zeigen besonders deutlich seine *Commentaria in primam fen primi libri Canonis Avicennae* (Venedig 1646), in denen er immer wieder an die Überlieferung anknüpft. Aber auch seine Theorie über die *Perspiratio insensibilis*, die er durch seine Methode

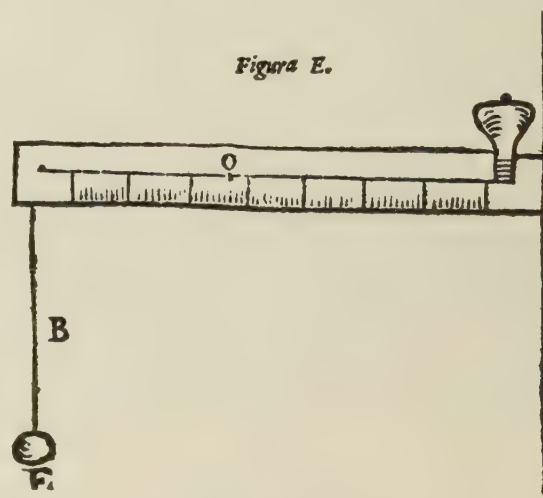


Fig. 1. Das einfache Pulsilogium des SANTORIO SANTORIO in Seitenansicht. Aus SANTORIO, *Commentaria in primam fen... Avicennae*, Col. 109 seq.

des Wägens genau glaubte messen zu können, schließt eng an GALENS Lehre von der Wichtigkeit der Hautausscheidung an. Das Ziel seiner Tätigkeit sah SANTORIO darin, aus der «konjekturalen» Medizin eine Wissenschaft der quantitativen Größen zu machen. Nach GALEN müsse ein Weg gefunden werden, nicht nur die «Art», sondern auch die «Quantität» einer Krankheit zu erkennen. Nach langem Nachdenken darüber, wie dieses Ziel erreicht werden könne, habe er vier Instrumente ausgedacht (Quaest. VI, col. 28). Als erstes dieser Instrumente, das er offenbar auch für das wichtigste hielt, beschreibt SANTORIO *nostrum pulsilogium*, mit Hilfe dessen «auf Grund mathematischer Sicherheit» die Frequenz des Pulses bestimmt werden könne. Die in Aussicht gestellte genaue Beschreibung dieses Instrumentes hat SANTORIO nie gegeben. Gewissermaßen als ein vereinfachtes «Modell» betrachtet der Autor die in der dazugehörigen Figur abgebildete, über einen Meterstab gespannte Pendelschnur, die ja nach der Länge des herabhängenden Stückes der Schnur mehr oder weniger rasche Schwingungen ausführt. Mit diesem Pulsilogium

¹ LÉON HUARD, *Aperçu historique sur la sphygmographie*. Thèse méd. Paris 1892. Prés.: Alexandre Laboulbène.

lassen sich vergleichende Bestimmungen der Pulsfrequenz durchführen, die sehr genaue Werte ergeben und vom Arzt gut im Gedächtnis behalten werden können. In einer späteren Abbildung ist dasselbe Instrument in seitlicher Ansicht dargestellt (vgl. Fig. 1 auf Seite 250). Ein zweites *Pulsilogium*, mit Hilfe dessen nicht nur die Zeit, sondern auch die Frequenz des Pulses bestimmt werden könne, besitzt die Form eines Zifferblattes mit zwei Skalen, die nach dem Stand des «radius» bzw. «radiolus» je sieben *differentiae frequentionis* erkennen lassen (siehe die zweite Figur). Wie dieses In-



Fig. 2. Das nicht näher beschriebene Instrument des SANTORIO für die Pulsdiagnostik.

strument verwendet wurde, ob wir darin eine Art «Uhr» zu sehen haben, kann nicht gesagt werden. Das nach dem Pendelprinzip konstruierte «*Horologium*» von CHRISTIAN HUYGENS (1629–95) wurde ja erst im Jahre 1656 erfunden.

Das Meßgerät des SANTORIO, das lediglich Vergleichswerte vermittelte, war ohne Zweifel schon vor der Herausgabe dieses «Commentars» bekannt. Denn genau dasselbe «Modell» ist unter Berufung auf «SANTES SANTORIUS» schon 1636 in den «Mathematischen und Philosophischen Erquickstunden» des Altdorfer Professors DANIEL SCHWENTER (1585–1636) genau beschrieben. Aus seiner Anleutung seien nach der Wiedergabe des Textes bei E. P. HÄUSSLER¹ einige der wichtigsten Sätze zum besseren Verständnis der ganzen Methode zitiert:

«Wann nun ein Arzt dem Kranken den Puls griefft und sein Alter weiß / hält er den Faden auf dasselbe grad / so kan er durch die bewegung deß gewichtleins erfahre / umb wieviel grad der Puls zu geschwind oder langsam schlage. Oder aber so er heut den Puls griffen / und mit dem schlag das Gewichtlein verglichen / mercket er die Zahl der graden welche das Knötlein berührt / so kan er deß andern Tags sehen / umb wieviel er langsam: oder geschwinder schlage.»

Auf dem Umweg über Frankreich fand dieses Instrument bei den deutschen Naturforschern Eingang. Wie HALLER in seinen *Elementa physiologiae* schreibt, hätte um jene Zeit JOHANNES KEPLER (1571–1630) in seiner *Astronomia* auf die Bedeutung der Pulszählung aufmerksam gemacht. Die Stelle konnte ich allerdings nicht finden.

Die Entdeckung des Blutkreislaufes durch HARVEY (1628) stellte auch die Pulsforschung vor ganz neue Probleme. Die quantitative Betrachtungsweise, die den genialen Engländer zu seiner Schlußfolgerung geführt hatte, bemächtigte sich immer mehr der Kreislaufforschung. Und gerade hier mußte die rein physikalische

Methode ihre größten Erfolge zeitigen. Es wurden die ersten Untersuchungen über die Herzkraft angestellt. Die einzelnen Physiologen gingen allerdings, so verdienstvoll ihre Bestrebungen an und für sich waren, von ganz verschiedenen Voraussetzungen aus. Überdies wandte der erste erfolgreiche Bearbeiter dieses Problems, GIOVANNI ALFONSO BORELLI (1608–79) noch ganz unzulängliche Vergleiche der Kraft des Herzmuskels mit derjenigen von Extremitätsmuskeln an (1680). Aber doch war die Bahn frei geworden für die neue Richtung innerhalb der Physiologie, die auch der Sphygmographie neue Aspekte eröffnete.

Der erste, der die Herzkraft dank der Einbeziehung des Begriffes des Schlagvolumens des Herzens einigermaßen richtig berechnete, war der Basler Arzt und Physiker DANIEL BERNOULLI (1700–82). Er teilte seine Ergebnisse erstmals in einer bis vor kurzem unbekannten akademischen Promotionsrede am 4. Oktober 1737 mit. O. SPIESS und F. VERZÄR haben unlängst eingehend über diese schönen physiologischen Studien BERNOULLIS¹ berichtet, die bisher erst aus der Dissertation von DANIEL PASSAVANT (1748) bekannt waren. Dieser wie sein Lehrer fußen in ihren Untersuchungen teilweise auf den Vorarbeiten von STEPHEN HALES (1677–1761), der in der Geschichte unseres Wissenszweiges eine wichtige Stellung einnimmt. Ohne Übertreibung darf HALES wohl als der begabteste, nichtmedizinische Physiologe jener Zeit bezeichnet werden. Er war Pfarrer und Rektor in einem englischen Landstädtchen, widmete sich jedoch in seiner freien Zeit den verschiedenartigsten experimentellen Studien, durch die er sich namentlich um die pflanzliche und tierische Physiologie große Verdienste erworben hat.

Die an den Tieren angestellten Versuche veröffentlichte er in der ausgezeichneten Schrift *Statistical Essays, containing Hæmstatics*, die 1733 in London erschien². HALES machte sich in ausgiebiger Weise die neuesten hydrostatischen Ergebnisse der Physik zunutze, und er darf die Ehre für sich in Anspruch nehmen, daß er von physiologischen Gesetzmäßigkeiten ausgehend die Lehre vom Blutdruck begründet hat. Er führte bei verschiedenen Tieren, vor allem bei Pferden und Hunden, Glasrohre in die Schenkelarterie ein und beobachtete dann das Ansteigen des Blutes in der Kanüle. Bei jedem Pulsschlag konnte er die Schwankungen des Niveaus der Blutsäule ablesen, und vor allem ging es ihm darum, den Einfluß des Blutverlustes auf die Höhe des Druckes in der Röhre zu bestimmen. Die Tabelle auf Seite 252 zeigt, zu welchen Resultaten HALES bei seinem ersten Experiment gelangte. Die späteren Versuche sind mehr oder weniger bloße Variationen und bieten für die Lehre vom Blutdruck kaum Neues. HALES fiel nun bei seiner Forschungstätigkeit verschiedenen Fehlern zum Opfer, die ihm denn auch von den späteren Bearbeitern schwer angekreidet wurden. In methodischer Hinsicht ist zu sagen, daß das Blut in der Röhre rasch gerann und daher die abgelesenen Steighöhen von Anfang an dadurch beeinträchtigt sein mußten. Noch schwerer wiegt die Tatsache, daß HALES aus einer rein hydrostatischen Größe den gesamten im Kreislaufsystem herrschenden Druck beurteilen wollte. Der Einfluß des Querschnittes eines bestimmten Gefäßes auf die darin herrschenden Widerstände, also auf den Seitendruck, blieb ihm vollständig verborgen. Die Bedeutung dieser Faktoren wurde erst in der *Hydrodynamica* von DANIEL BERNOULLI (s. unten) klargestellt.

¹ In: Zwei Beiträge zur Geschichte der Naturwissenschaft. Basel 1941.

² Ich benützte die 2. Auflage von 1740.

¹ Beschreibung eines «Pulsmessers (Sphygmaticum)» aus dem Anfange des 17. Jahrhunderts. Mitt. Gesch. Med. 14, 107f. (1915).

Eine umfassende Würdigung der gesamten Vorarbeiten auf dem Gebiet der Sphygmographie gibt ALBRECHT HALLER im zweiten Band seiner *Elementa physiologiae* (Lausanne 1760). Er geht dabei im Abschnitt über den Wanddruck in den Arterien¹ auf die Analyse der Bewegungen der einzelnen Blutkörperchen ein, wie sie von dem Basler Physiker JAKOB HERMANN (1678–1733) und PETER ANTON MICHELOTTI versucht worden war. Auch

	The feveral Trials.	The Quantities of Blood let out in Wine Measure.		The feveral Heights of the Blood after these evacuations	
		Quarts	Pints	Feet	Inches
* These 5 Ounces lost in preparing the Artery.	1	0	* 5 Ounces	8	3
	2	1	0	7	8
	3	2		7	2
	4	3		6	6 $\frac{1}{2}$
	5	4		6	10 $\frac{1}{2}$
By this Time there is a Pint lost in making the feveral Trials, which is not allowed for in this Table.	6	5		6	
	7	6		5	5
	8	7		4	8
	9	8		3	3
	10	8	1	3	7 $\frac{1}{2}$
	11	9	0	3	10
	12	9	1	3	6 $\frac{1}{2}$
	13	10	0	3	9 $\frac{1}{2}$
	14	10	1	4	3 $\frac{1}{2}$
	15	11	0	3	8
	16	11	1	3	10 $\frac{1}{2}$
	17	12	0	3	9
	18	12	1	3	7 $\frac{1}{2}$
	19	13	0	3	2
	20	13	1	4	
	21	14	0	3	9
	22	14	1	3	3
	23	15	0	3	4 $\frac{1}{2}$
	24	15	1	3	1
	25	16	0	2	4

Fig. 3. Tabelle zum ersten, am Pferd angestellten Experiment, de den Einfluß der Blutentnahme auf die Höhe der Blutsäule in der eingeführten Meßkanüle zeigt (nach HALES, *Hæmastatics*).

in der Zusammenfassung durch HALLER erkennt man die ausgesprochen mechanistische, ja fast geometrische Betrachtungsweise der Blutbewegung, die durch die Entdeckung der roten Blutkörperchen (SWAMMERDAN, 1658, dann genauer MALPIGHI und LEEUWENHOEK) aufgekomen war. Sehr eingehend sind dann bei HALLER die Auswirkungen dieses Seitendruckes auf die krankhaft veränderten Arterienwände (Aortenaneurysma usw.) behandelt. Die große Fülle pathologisch-anatomischer Beobachtungen gerade am Kreislaufsystem bei LANCISI, MORGAGNI (*Adversaria*) u.a. wird also hier bereits auch pathologisch-physiologisch verwertet. In der anschließenden Betrachtung über die wellenförmige Bewegung des Blutes in den Arterien, das nach HALLER als ein einziges großes System von Röhren in Rechnung gesetzt werden muß, hört man die Darlegungen aus der *Hydrodynamica*; (Straßburg 1738) von DANIEL BERNOULLI² heraus. Aber auch gewisse erste Anzeichen der WEBERSchen Wellenlehre lassen sich hier bereits finden.

¹ *Pressio in latera arteriarum perpendicularis*, l. c., pag. 231 seq.
² Erschienen 1744 in Genf bei den Erben von Cramer et Frères Philibert.

Anschließend an BERNOULLI weist HALLER auf den in bestimmten periodischen Abständen wechselnden Druck in den Schlagadern hin und führt den Blutdruck in streng physikalischer Ableitung vor allem darauf zurück, daß die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Venen langsamer ist als in den Arterien. Ja dieser stellte mathematisch betrachtet nichts anderes dar als die *differentia velocitatis in primo arteriae principio, inque fine ultimo*. Als wichtigsten Kronzeugen für seine Auffassung führt er FRANÇOIS BOISSIER DE SAUVAGES (1706–67) in Montpellier an, der ein sehr geschicktes Verfahren zur Demonstration des Seitendruckes herausgefunden habe.

Der bekannte Systematiker der Nosologie hatte das Werk von HALES ins Französische übersetzt und mit ausführlichen Kommentaren versehen herausgegeben¹. Anschließend an die Nachprüfung der Versuche des englischen Physiologen und an die *Hydrodynamik* von DANIEL BERNOULLI hatte SAUVAGES² genaue Messungen über die Ausdehnung der Aorta und der Arterien durch den Pulsschlag angestellt. Auch er macht die Vergrößerung des Umfanges der Aorta von dem Widerstand in den äußeren Gefäßen abhängig. Er überträgt mit andern Worten die Ergebnisse BERNOULLIS auf den Blutkreislauf, berücksichtigt indessen auch die Tatsache, daß die Elastizität der Arterienwände die Verhältnisse grundlegend verändert. Eine weitere Einschränkung dieser Gesetze sieht er in der Viskosität des Blutes und dem Anhaften der Blutkörperchen an der Oberfläche der Arterien; infolgedessen verhalte sich die aktuelle zur virtuellen Geschwindigkeit wie 1:30. Der Elastizitätsfaktor macht sich geltend bei der postmortalen Dehnung der Gefäßwände. SAUVAGES unternimmt genaue Messungen des Elastizitätsmoduls und stellt fest, daß ein etwa «3 Daumen» langes Stück bei allmählicher Belastung bis auf das Doppelte gedehnt werden kann, noch größer ist die Zugfestigkeit (*tenacitas*) des Gefäßes. In einer längeren mathematisch-physikalischen Darlegung geht SAUVAGES dann der Frage nach, weshalb die Venen im Gegensatz zu den Arterien nicht pulsieren. Auch einige pathologische Fragen sind beiläufig berührt. Wer die von STAHL Vitalismus erfüllte Persönlichkeit des französischen Arztes kennt, der wird nicht wenig überrascht sein, bei ihm eine mechanistische Denkweise in der Ausgeprägtheit zu finden, wie sie aus der im Herbst 1754 verfaßten Abhandlung hervorgeht. Diese Tatsache zeigt aufs neue, wie tief die Anschauungen der Iatrophysiker verwurzelt waren.

Kehren wir abschließend zu HALLER zurück, der der Messung des Blutdruckes ein besonderes Kapitel widmet, so stellen wir fest, daß hier zwar einige Ergänzungen zu dem früher Gesagten beigelegt sind, daß er aber mit dieser physiologischen Registrierungsmethode noch sehr wenig anzufangen weiß. Das Verfahren von STEPHEN HALES wird zwar erwähnt, aber ohne daß darin etwas grundsätzlich Neues erkannt würde. Wenn sich HALLER die Mühe genommen hätte, etwas näher darauf einzugehen, so müßte er auf Grund seiner ausgezeichneten Studien über die Funktion des Herzmuskels deren Unzulänglichkeit erkannt haben. Wie bei SAUVAGES ist für HALLER die Druckmessung an der Arterie entweder ein lineäres Problem, das durch die Bestimmung der Vergrößerung des Umfanges genügend geklärt erscheint, oder dann läßt sich der Blutdruck im Sinne von HALES durch eine statische Größe, nämlich

¹ Vgl. den 12. Abschnitt über die «Statik der bewegten Flüssigkeiten, die sog. hydraulische Statik».
² *Nova acta physico-medica Acad. Caes. Leopoldino-Carolinae Nat. Curios.* vol. 1, Nürnberg 1757, pagg. 128–141.

die Höhe der Blutsäule in einem seitlich eingeführten Rohr bestimmen. Von einer volummetrischen Betrachtung ist nicht einmal in theoretischer Hinsicht die Rede. Sie blieb den Forschern des 19. Jahrhunderts vorbehalten.

H. BUESS.

Tagung der Chemiedozenten in Heidelberg vom 15. bis 18. April 1947

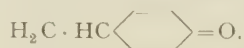
Professor FREUDENBERG lud im Namen der Chemischen Gesellschaft von Heidelberg zu einer Tagung der Chemiedozenten ein. Es folgten der Einladung Vertreter der Hochschulen aus Freiburg, Tübingen, Karlsruhe, München, Heidelberg, Darmstadt, Mainz, Erlangen, Gießen, Marburg, Bonn, Aachen und zahlreiche Vertreter aus der Industrie.

Der erste Tag wurde der anorganischen und physikalischen Chemie gewidmet, anderthalb Tage der makromolekularen Chemie und ein Tag der organischen und physiologischen Chemie. Es kann an dieser Stelle nur ein kleiner Ausschnitt aus dem Inhalt der gehaltenen Vorträge (über 40) gegeben werden, wobei bei der Auswahl ein subjektiver Maßstab nicht zu vermeiden ist. Bemerkenswert war die Bereitschaft der Vertreter der Industrie, über technische Fortschritte zu berichten.

WILHELM KLEMM hielt vier Kurzvorträge über das Verhalten des Magnesiums zu den Erdalkalimetallen, über das System Phosphor/Arsen, über magnetisches Verhalten und Konstitution von Titantrichlorid, elektrische Leitfähigkeit der Vanadinoxide. WEITZ teilte neue Untersuchungen über die Adsorption an oberflächenaktiven Stoffen mit. So wird dampfförmiges AgJ durch Kieselgel «entfärbt», Leukobasen der Malachitgrünreihe und andere Substanzen werden durch Adsorption farbig. Diese Erscheinungen sind auf Polarisierungseffekte zurückzuführen. KORTÜM korrigierte verschiedene frühere Angaben über Fremdgaseffekte bei der Lichtabsorption von Halogenen und teilte systematische eigene Messungen mit. Der Fremdgaseffekt geht vermutlich auf eine spezifische Wechselwirkung zwischen den Gasteilchen zurück, die sich in einer Entmischung der Gasphase (Solvation im Gaszustand) äußert. VON SUSICH gab die Zusammensetzung dreier in Europa gebräuchlicher Kontakte für die Butadiendarstellung bekannt. Neben der Elementaranalyse hatte die röntgenographische Methode den Hauptanteil an der Strukturanalyse der Kontakte. MEERWEIN entdeckte und untersuchte die Polymerisationsfähigkeit des Tetrahydrofurans. Die Polymerisation verläuft schematisch wie die bekannte des Äthylenoxyds. Als Katalysatoren wirken Verbindungen der Klasse der tertiären Oxoniumsalze. Die Wirkungsweise der Katalysatoren und der Polymerisationsablauf wurden aufgeklärt. Es liegt eine Ionenkettenpolymerisation vor. HUSEMANN untersuchte im Anschluß an die Arbeiten von BERGSTRÖM und KARRER Schwefelsäureester makromolekularer Substanzen auf ihre blutgerinnungshemmenden Eigenschaften. Es wurde ein Zusammenhang von Molekülgröße, Molekülform mit Wirksamkeit und Toxizität gefunden. Bestimmte Präparate zeigen etwa die gleiche klinische Brauchbarkeit wie das schwieriger zugängliche Heparin. KERN: Über die molekulare Wirkungsweise von Peroxydkatalysatoren und über die Wirkungsweise von Inhibitoren auf die Polymerisation von Vinylderivaten ist fast nichts bekannt. Durch die Zusammenarbeit verschiedener Laboratorien konnte aufgeklärt werden, daß die beste katalytische Wirkung beim Vor-

liegen eines Redoxsystems in molarem Verhältnis erreicht wird. Zunächst entsteht aus dem Peroxyd ein Radikal. Dieses Radikal löst die Polymerisation nach dem Radikalkettenschema aus. MÜNSTER revidiert verschiedene Ansichten über die theoretische Auswertung von osmotischen Daten von Lösungen makromolekularer Kettenmoleküle. Er führt die Nichtgültigkeit der Gasgesetze auf eine Abweichung von der statistischen Mechanik zurück, die auf dem Größenunterschied von Lösungsmittelmolekül und Makromolekül beruht. Die Rolle der Solvation und Beweglichkeit der Ketten wird thermodynamisch formuliert. Aus den vorliegenden Messungen geht hervor, daß die Kettenmoleküle nur eine geringe innere Beweglichkeit aufweisen. G. V. SCHULZ faßte bisherige Arbeiten, die über die Größe und Gestalt der Makromoleküle Aussagen machen, zusammen und erweiterte sie durch eigene Messungen und Rechnungen. Die nach verschiedenen Methoden gewonnenen Ergebnisse geben in einigen Fällen, z. B. bei Zelloxyderivaten und Polystyrol gute Übereinstimmung, in anderen Fällen bestehen noch Diskrepanzen, z. B. beim Kautschuk und beim Polyisobutyl. Die Gestalt der Kettenmoleküle ist vom Lösungsmittel abhängig, gute Lösungsmittel stabilisieren die Gestalt. HENGSTENBERG unternahm an verschiedenen Kunststoffen ultrazentrifugale Molekulargewichtsbestimmungen. Technische Produkte zeigen oft ein kompliziertes Sedimentationsverhalten, so daß eine Bestimmung des mittleren Molekulargewichtes schwierig ist. Es fehlt bis jetzt eine Schnellmethode zur Bestimmung des Verteilungsgrades der Molekulargewichte. Der Referent hält am aussichtsreichsten eine Kombination von Lichtstreuungsmessungen und Messungen des osmotischen Druckes. WÜRSTLIN: Die Ermittlung der Dielektrizitätszahl von Kunststoffen mit polaren Gruppen (z. B. Polyamide, Polyester) liefert eine für diese Stoffe charakteristische Zahl. Mit der DK läßt sich der Einfrierpunkt eines Kunststoffes bestimmen. Der Gang der DK mit der Temperatur ist abhängig vom Molekulargewicht, von der Länge der Monomeren und dem eventuellen Vorhandensein von Seitenketten. Die Zusammenhänge von Konstitution und DK können qualitativ gut gedeutet werden. Er klärte an ausführlichen Arbeiten an Polyestern experimentell die konstitutionellen Voraussetzungen für das Vorhandensein einer Gummielastizität auf. WOLF teilte die deformierbaren Kunststoffe nach ihrem elastisch-plastischen Verhalten in fünf Gruppen ein. HOPF: Während die zu festen Kunststoffen führende Blockpolymerisation des Äthylens Drucke über 1000 atm erfordert, gelingt die Polymerisation des Äthylens in Lösung oder Emulsion schon bei Drucken unter 50 atm. Sämtliche Polymere enthalten in geringer Menge Fremdgruppen, herrührend vom Katalysator oder von Resten des Luftsauerstoffes. Die Fremdatome sitzen an den Endgruppen. WITTIG sprach über den Einfluß der metallorganischen Bindung auf die Isomerisierbarkeit metallierter Äther. Es läßt sich eine Reihe mit verschiedenen Metallen metallierter Äther nach ihrer Isomerisierungsgeschwindigkeit aufstellen. Am schnellsten isomerisieren Li-Verbindungen. Das geeignetste Lösungsmittel ist das Tetrahydrofuran. SCHÖPF erläuterte vier spezielle Synthesen unter physiologischen Verhältnissen. THEILACKER lehnt auf Grund sorgfältiger Untersuchungen die in der Literatur beschriebene Existenz optisch aktiver Salze von asymmetrischen Nitroverbindungen ab. HELFERICH beschrieb die Isolierung einer besonders aktiven Phosphatase aus Kartoffelpreßsaft. WALDSCHMIDT-LEITZ zerlegte die Protamine Clupein und Salmin in die Aminosäuren, trennte diese quan-

titativ durch Adsorptionsanalyse und fand sehr genau ganzzahlige Verhältnisse der Aminosäurebausteine. PUMMERER entwickelte auf Grund verschiedener experimenteller Ergebnisse eine Theorie über die Existenz eines Radikals der Chinolreihe:



SKRAUPE sprach über die Chemie der Oxyde tertiärer Amine. Die Oxyde der Alkaloide haben wahrscheinlich physiologische Bedeutung.

Die Tagung zeigte, daß selbst unter den schwierigsten äußeren Verhältnissen gründliche wissenschaftliche Arbeit geleistet wurde, und daß eine Bereitschaft vorhanden ist, eine gute Tradition weiterzuführen.

G. BIER

Freiburg i. Br., den 20. April 1947.

Die Biologische Station in Lunz

(Kupelwiesersche Stiftung)

der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Zu Beginn des Jahres 1946 konnte die Biologische Station in Lunz¹ auf einen 40jährigen Bestand zurückblicken. Die Anstalt wurde 1906 von Dr. CARL KUPELWIESER, dem bekannten Förderer der Wissenschaft in Österreich, auf dessen Gutsbesitz Seehof bei Lunz am See (Niederösterreich) gegründet. Am Nordrand des Dürrensteinmassivs in den niederösterreichischen Kalkalpen gelegen, ist das Lunzer Gebiet (worauf schon 1899 der Wiener Botaniker R. WETTSTEIN hingewiesen hat) wegen der auf engem Raume zusammengedrängten Mannigfaltigkeit der Biotope und Lebensgemeinschaften für biologische Forschungen besonders geeignet. Dem Institut waren folgende Aufgaben gestellt: 1. durch eigene Arbeiten die ökologische Forschung in den Ostalpen zu fördern; 2. Arbeitsplätze auswärtigen Gelehrten des In- und Auslandes zur Verfügung zu stellen und ihnen die Bearbeitung selbstgewählter Themen, für deren Verfolgung das Lunzer Gebiet günstige Voraussetzungen bietet, zu ermöglichen; nicht zuletzt, um auf diesem Wege den so wünschenswerten internationalen Kontakt unter den Forschern zu fördern; 3. durch die Abhaltung von Lehrgängen das Interesse für die Ökologie, insbesondere für die Hydrobiologie zu wecken und einen Nachwuchs junger Forscher heranzuziehen. – Lag die wissenschaftliche Tätigkeit des Instituts von Anfang an hauptsächlich auf dem Gebiete der Limnologie (wofür drei ganz verschiedenen Typen angehörende Seen, fließende Gewässer verschiedener Art, Moore und zahlreiche Kleingewässer an Problemen reiche Studienobjekte abgeben), so dehnte sie sich später auch auf das Gebiet der allgemeinen Bioklimatologie aus. Den vorwiegend kausalen Forschungsaufgaben entsprechend, wurde bei der Einrichtung des Instituts auf die Verbindung der Freilandbeobachtung mit dem Experiment besonderer Wert gelegt. Eine Glashausanlage und die Ausrüstung des Laboratoriums mit den für physikalische, chemische und biologische Versuche nötigen Apparaturen bieten die Voraussetzungen hierfür. Zwanzig Arbeitsplätze für selbständige Forscher stehen zur Ver-

fügung, außerdem ein Kursraum für 20–25 Studenten, und an dem zwei Wegstunden entfernten, 1113 m hoch gelegenen Obersee eine Schutzhütte. Die Gäste der Station werden in eigenen Wohnräumen untergebracht. – Bis zum Jahre 1923 wurde das Institut aus privaten Mitteln der Familie KUPELWIESER erhalten. Infolge der Geldentwertung nach dem ersten Weltkrieg mußten jedoch andere Hilfsquellen gesucht werden, und sie wurden gefunden durch das großzügige Entgegenkommen der Akademie der Wissenschaften in Wien und der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften. Um die Zusammenarbeit in der Betreuung der Station juristisch zu ermöglichen, entsandten diese beiden Körperschaften ihre Vertreter in den zu diesem Zweck 1923 gegründeten Verein «Biologische Station in Lunz», welchem die Herren Dr. CARL und Dr. HANS KUPELWIESER den gesamten Besitz der Biologischen Station als Stiftung übergaben. Diese Organisation hat sich glänzend bewährt, bis der Waffenstillstand von 1945 das Ausscheiden der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft erzwang. Dadurch geriet unser Institut neuerdings in eine schwierige Lage. Da beschloß die Österreichische Akademie der Wissenschaften, die Betreuung der Anstalt mit Unterstützung des Bundesministeriums für Unterricht und im Rahmen des obenerwähnten Vereins allein zu übernehmen. Durch diesen Entschluß konnte das Weiterbestehen der Lunzer Station aller Voraussicht nach für die Zukunft gesichert werden und man darf hoffen, daß sie, wie in früheren Jahren, bald wieder zum Treffpunkt zahlreicher Forscher aus aller Welt werden wird.

F. RUTTNER

Victor Moritz Goldschmidt

(27. Januar 1888 bis 20. März 1947)

Im Frühjahr 1914 spielte sich im Hörsaal für Physik der Hochschule (Universität) Stockholm ein für den gesamten Norden wichtiges Ereignis von bedeutender akademischer Tragweite ab. Vier Bewerber um die von Professor Dr. W. C. BROEGGER aufgebaute und nach seinem Schüler und Nachfolger Dr. HELGE BÄCKSTRÖM wieder frei gewordene Professur der Mineralogie und Petrographie hielten ihre Probevorlesungen über selbstgewähltes und vorgelegtes Thema. Den Vorsitz des beurteilenden Ausschusses führte der alte BROEGGER selbst. Sachverständige Beiräte waren der scheidende Professor sowie Professor Dr. WILHELM RAMSAY aus Helsingfors, auch ein BROEGGER-Schüler aus der frühen Stockholmer Zeit. Zwei Generationen beurteilten eine dritte, denn der bei weitem jüngste unter den Bewerbern war VICTOR MORITZ GOLDSCHMIDT, formell ein letzter Schüler BROEGGERS aus seiner späten Christianiazeit.

Auch die nicht speziell sachkundige Zuhörerschaft war an dieser Konkurrenz in gewissem Grade interessiert. Denn außer GOLDSCHMIDT, der in Zürich als Sohn des Professors der Chemie, Dr. HEINRICH JAKOB GOLDSCHMIDT geboren, die Jahre 1894/96 in Amsterdam verbracht, in Heidelberg 1896/1901 die Mittelschule besucht, nach Übersiedlung ohne wesentliche Verspätung das norwegische Abitur absolvierte und 1911 seine bedeutungsvolle akademische Abhandlung über «Die Kontaktmetamorphose im Christianiagebiet» mit Auszeichnung verteidigt hatte, stand ein zweiter Bewerber mit russischem Abitur und zum Teil russischem akademischen Lebenslauf sowie literarischer Fachmeritierung aus weitentlegenen exotischen Ländern den

¹ F. RUTTNER, Die Biologische Station in Lunz 1906–1946, Sitz. Anz. d. Österr. Akad. d. Wiss., 1947. Hier auch ein vollständiges Verzeichnis der aus der Anstalt hervorgegangenen wissenschaftlichen Arbeiten.

übrigen zwei, mit landesüblichen *Regalia academica* und Meritierungen versehenen Mitbewerbern gegenüber. Unter anderen war der Laienanteil der Zuhörer stark an dem Grade der Bewältigung der Sprachschwierigkeiten von Seiten der Nichtschweden interessiert; denn der Vortrag mußte dem einsprachigen Durchschnittszuhörer jedenfalls leicht verständlich entwickelt werden.

GOLDSCHMIDT gewann den Wettbewerb überlegen. Doch es handelte sich im gegebenen Falle nicht um diese spezielle Professur, sondern um weit größere Dinge. BROEGGER hatte seinerzeit bei seiner Rückkehr nach Christiania (1891), wie vorher in Stockholm (1880), eine Aufteilung der geologisch-mineralogischen Wissenschaften auf zwei selbständige Professuren durchführen können. Die älteren nordischen Staatsuniversitäten (Uppsala, Lund, Kopenhagen, Helsingfors) waren ihm hierin nicht gefolgt, seine alte Stockholmer Professur war sogar nach seinem Abgang auf Dreivierteldotierung zurückgegangen. Um nun den überlegenen Sieger an seine Mutteruniversität zu fesseln, wurde dort eine dritte, speziell petrographische Professur errichtet, weitläufige Instituts- und Laborbauten in Töyen (im Osten der Stadt) in Gang gesetzt, GOLDSCHMIDT zu dieser neuen Professur berufen und ihm ein spezielles Verfügungsrecht über die mineralogischen Neubauten überlassen. Dazu kam die durch die Knappheit des Kriegszustandes veranlaßte Rohstoffkommission, deren Organisation, Arbeitsleitung und Zielstellung in weiteren Zusammenhängen ebenfalls dem neuberufenen Professor überwiesen wurden.

Auch auf die Entwicklung der übrigen geologisch-mineralogischen Professuren der nordischen Universitäten hatte das erste glänzende öffentliche Auftreten GOLDSCHMIDTS in Stockholm einen unmittelbaren oder mittelbaren Einfluß. Die alte BROEGGERSche Professur in Stockholm erhielt wieder ihre volle Dotierung. In Helsingfors wurde die einheitliche Professur zuerst in zwei (1914), später (1928) in drei gespalten, endlich dann eine vierte (1942) angegliedert. In Uppsala vollzog sich die erste Aufspaltung etwas später (1920), während Kopenhagen und Lund erst spät auf die Fernwirkung betreffs Aufteilung der Geologie reagierten (1942 bzw. 1946).

Unterdessen rollte die Entwicklung in Oslo unter der ideenreichen Initiative und dem unermüdeten Eifer GOLDSCHMIDTS in raschem Tempo weiter. Bereits Mitte 1925 waren die Räumlichkeiten des neu erbauten Instituts, besonders was Speziallabors und technische Werkstätten betraf, für die drei dort untergebrachten Professuren unzureichend und zu eng. Für zwei von diesen wurden Neubauten im Westen der Stadt (Blindern) geplant. Doch das mittlerweile rasch angewachsene Arbeitsprogramm GOLDSCHMIDTS war längeren Unterbrechungen durchaus abhold. Er zog es vor, einem 1929 erfolgten Ruf nach Göttingen (als Nachfolger O. MÜGGES) Folge zu leisten, mit Aussicht auf rasche und vollständige Ausstattung mit Instrumenten der dort neuangewiesenen, doppelt und dreifach größeren Räumlichkeiten. An reichlich mitgebrachtem Rohmaterial für die Fortsetzung der Osloer Programmarbeiten, an Neumaterial und unter Mitwirkung eines zahlreichen Mitarbeiterstabes ging die Arbeit in Göttingen in beschleunigtem Tempo weiter und wurde 1936 in den speziellen Abschnitten zum vorläufigen Abschluß geführt. Unterdessen war die Umorganisation in Oslo zu großen Teilen durchgeführt und GOLDSCHMIDT kehrte dorthin zurück. Im Institut zu Töyen verlief der letzte Abschnitt seines Lebens mit einer kleinen Unterbrechung: zu Ende 1944 wurde er von Seiten der Besatzungsbehörden einem Verhör unterworfen, jedoch

nach gegenseitigen Garantien bald freigegeben. Er zog es aber vor, am 10. Dezember das Land zu verlassen und die schwedische Grenze zur Nachtzeit geheim zu überschreiten. Sein Aufenthalt in Stockholm verlief infolge Erkrankung beschwerlich; im März 1945 war er so weit, daß er nach England – Rothamstead – übersiedeln konnte. Ende August 1946 kehrte er jedoch nach Oslo zurück und nahm seine alten Universitätsfunktionen wieder auf. Seit Anfang der zwanziger Jahre war sein Gesundheitszustand labil und veranlaßte wiederholte operative Eingriffe. Er starb nach einer «leichten» Operation, infolge Herzversagens, in seinem Arbeitsessel um 13 Uhr.

Ein einheitliches Bild von der wissenschaftlichen Bedeutung GOLDSCHMIDTS ist in dem engen Rahmen eines Nachrufs schwer zu entwerfen. Es kann in keinem Fall übertrieben ausfallen, denn die Nachwirkungen seiner Forschungstätigkeit machen sich fortlaufend auf allen Gebieten der Mineralogie, der Geochemie und der anorganischen Chemie geltend. Vier Zeitabschnitte von ungefähr gleicher persönlicher Intensität, jedoch mit stetig anwachsendem Arbeitsprogramm, können deutlich abgegrenzt werden: zwei frühe, mit ausgeprägt feldgeologischem Hintergrund; und zwei spätere, mit der großzügigen Organisation wissenschaftlicher Arbeiten in einem allseitig ausgerüsteten Laboratorium mit einem rasch anwachsenden gutgeschulten Mitarbeiterstab.

Der erste Abschnitt gruppiert sich um die Forschungen im engeren Oslofelde: die Formulierung der mineralogischen Phasenregel und ihre allseitige Überprüfung am *P-T*-Begriffskomplex der Kontaktmetamorphose (vgl. oben) und ihrem wechselnden Mineralbestand als Funktion der graduellen Verschiebung des Chemismus (= *X*) des Ausgangsgesteins. Eine vortreffliche mikroskopisch-technische Schulung aus dem Wiener Institut (1908) BECKES verleiht der Darstellung das nötige Gewicht. Eine Reihe gelegentlicher Feldbeobachtungen von wechselnder Tragweite schließt sich dieser Untersuchung an.

Während des zweiten Zeitabschnitts überprüft GOLDSCHMIDT die Gültigkeit der mineralogischen Phasenregel an dem weiten Felde der «Regionalmetamorphose» innerhalb der 600 km langen Strecke des Kaledonischen Faltengebirges zwischen Meraker im NE und Stavanger im SW. Er beleuchtet ihre Stellung im Bilde der metamorphen Fazieslehre (ESKOLA) und der metamorphen Tiefenstufen (GRUBENMANN-BECKE) sowie zur regionalen Metamorphose überhaupt. «Man kommt mit dieser Frage zu dem Problem, ob überhaupt bei der Regionalmetamorphose versteckte Eruptivmassen einen wesentlichen Faktor darstellen, ein Problem, dessen Lösung große Schwierigkeiten bietet» (III, S. 35). Obgleich er sich so spät wie 1922 («Der Stoffwechsel etc.», S. 13) und auch später zur basaltisch-gabbroiden Herkunft aller Massengesteine mittels «fraktionierter Kristallisation» bekennt, scheidet er doch innerhalb der Kaledoniden Norwegens wenigstens drei verschiedene Stämme von Eruptivgesteinen streng voneinander, obgleich es im Sinne einer einheitlichen Auffassung am einfachsten wäre, «sämtliche magmatischen Gesteine des Faltengebirges als Produkte einer einzigen Eruptionsprovinz aufzufassen, und ihre Unterschiede auf Spaltungsvorgänge aus einem einzigen Stammagma zurückzuführen. Es gelang mir bis jetzt nicht, Beweise einer so einfachen Auffassung zu erbringen» (IV, S. 2). Bezeichnend ist die Warnung betreffs der Begrenzung der Phasenregel: «... soweit es sich um Gleichgewichtszustände handelt... Natürlich soll damit nicht gesagt werden, daß in der anorganischen Natur überhaupt nur Gleichgewichts-

zustände zur Beobachtung gelangen könnten...» («Stoffwechsel», S. 21). «Wir können uns dem Gedanken nicht verschließen, daß die Stoffzufuhr eine wesentlich metasomatische gewesen ist, und zwar nicht nur in bezug auf die zugeführten Basen, sondern auch in bezug auf Kieselsäure» (V, S. 118). «Im allgemeinen kann man es als herrschende ‚Tendenz‘ der metasomatischen Vorgänge bezeichnen, daß dieselbe einem *Ausgleich* innerhalb der Silikathülle zustreben...» («Stoffwechsel», S. 23). Eine geologische Karte 1:100 000 begleitet den Schlußaufsatz (V) dieser inhaltsreichen Reihe; mit ihren 16 Gesteinsbezeichnungen hat die Karte manchem internationalen Exkursionsbesuch als Führung gedient.

Der dritte Zeitabschnitt ist ganz der Erforschung der geochemischen Verteilungsgesetze der Elemente gewidmet. Die Unterlagen hierfür, die gitterstrukturellen Konstanten der Minerale und Verbindungen, die dimensional Verhältnisse der Atome und Ionen werden neu bestimmt, soweit sie vorliegen, nachgeprüft, isomorphen und polymorphen Beziehungen nachgespürt und eifrig sowohl synthetisch wie analytisch die rekonstruktiven Schlußfolgerungen nachkontrolliert. Neue Einblicke in die Mineralogie werden gewährt und der anorganischen Chemie neue Wege geschaffen. Wohl ein Dutzend Mitarbeiter sind an der Kleinarbeit beschäftigt, die Veröffentlichungen (37) komplettieren die magistralen Abhandlungen, deren letzte zusammenfassende und inhaltsreiche Nummer (VIII) im Frühjahr 1927 erschien.

Der letzte Abschnitt war die Göttinger Zeit. Sie war ganz den Kerneigenschaften der Elemente gewidmet: ihrem quantitativen Auftreten in irdischen Gesteinen, in Meteoriten. Zahlreiche Mitarbeiter fanden sich auch in diesem Abschnitt ein. Sie bildeten eine regelrechte geochemische Schule. Eine Zusammenfassung der Göt-

tinger Arbeiten findet sich in «7th Hugo Muller Lecture», March 17th 1937: *The Principles of Distribution of Chemical Elements in Minerals and Rocks* (J. chem. Soc. London, p. 655). Eine Anknüpfung an die früheren Osloer Forschungen erschien 1938 als *Geochemische Verteilungsgesetze IX: «Die Mengenverhältnisse der Elemente und der Atomarten»*.

Auffallend ist die Menge der Fragen, die GOLD SCHMIDT im Laufe seiner Forschungstätigkeit angeschnitten und einem zukünftigen Arbeitsprogramm einverleibt hat; er war sich der Schwäche vieler laufenden Fragestellungen wohl bewußt. Und auffallend ist die Zahl der Adepten, die stetig von Anfang an (L. HAWKES, London, P. ESKOLA, Helsingfors, E. WEGMANN, Neuchâtel, usw.) bis zu allerletzt (S. LANDERGREN, Stockholm, TH. SAHAMA, Helsingfors, O. MELLIS, Riga, usw.) seinem Institut zugestrebt haben. In USA. haben sich seine frühen Mitarbeiter (Tom F. W. BARTH, W. ZACHARIASEN, beide in Chicago) und späten Adepten (TH. SAHAMA in Berkeley, K. RANKAMA in Albany) bereits Arbeits- und Forschungsmöglichkeiten geschafft.

H. BACKLUND

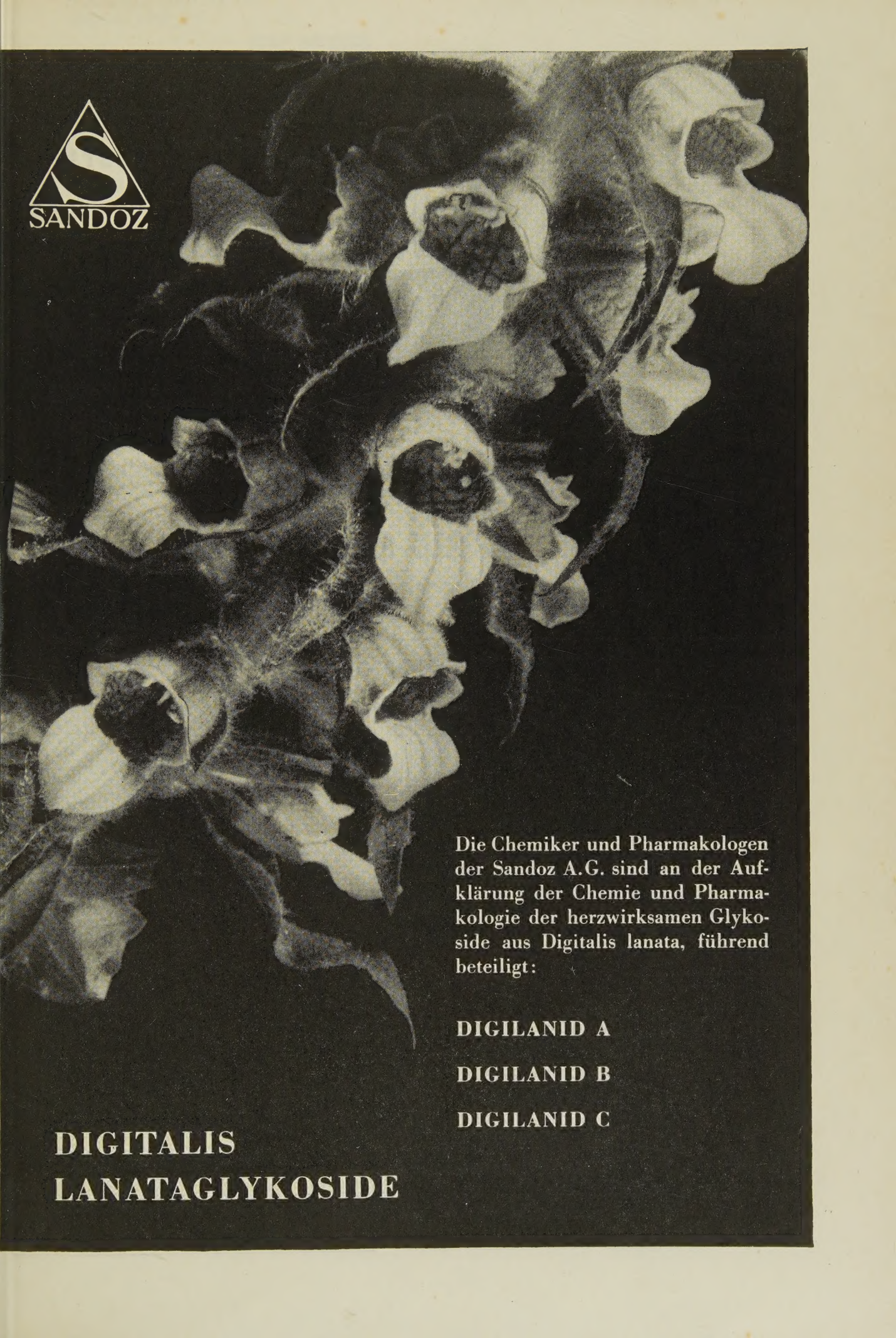
Four International Congresses in July

The 4th International Congress for Microbiology, 20th–26th, Copenhagen, Denmark.

The 6th International Congress of Experimental Cytology, 10th–17th, Stockholm, Sweden.

International Congress of Pure and Applied Chemistry, 11th annual, 17th–24th, London, England.

International Physiological Congress, 17th annual, 21th–25th, Oxford, England.



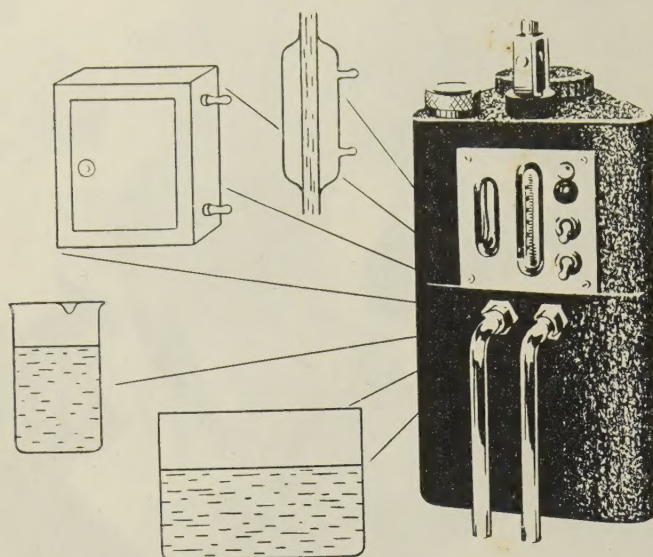
Die Chemiker und Pharmakologen
der Sandoz A.G. sind an der Auf-
klärung der Chemie und Pharma-
kologie der herzwirksamen Glyko-
side aus *Digitalis lanata*, führend
beteiligt:

DIGILANID A

DIGILANID B

DIGILANID C

**DIGITALIS
LANATAGLYKOSIDE**



ULTRA-THERMOSTAT

(nach Landolt)

Ein neuartiges Flüssigkeitsumwälzaggreat zur Konstanthaltung der Temperatur in offenen und geschlossenen Bädern.

Regelgenauigkeit bis $\pm 0,01^\circ \text{C}$.

Raffinierte Konstruktion und geschlossene Bauart.

Ein vielseitig verwendbarer Apparat, der höchste Ansprüche befriedigt.

Weitere Spezialitäten: Laborrührwerke, Rührstopfbüchsen für Vakuum und Druck. Präzisions-Spannfutter für Glasrührer, kleine Heizkalotte, Kugelmühlengantriebe.

AG. für CHEMIE-APPARATEBAU

Zürich Scheuchzerstraße 71 Telefon (051) 284918

MILLIMETER- UND
LOGARITHMEN-PAPIERE



ED. AERNI-LEUCH, BERN
Fabrikation technischer Papiere

EXPERIENTIA



Einbanddecke für 1946

Preis Fr. 4.80 + -.20 Wust + -.25 Porto = Fr. 5.25

VERLAG BIRKHÄUSER AG · BASEL IO

Postcheckkonto V 16673

Germ-Free Life Studies Lobund* Reports

(No. I)

Editor: James A. Reyniers

Associate Editors:

Robert F. Ervin and Helmut A. Gordon

CONTENTS

Rearing Germ-Free Albino Rats
James A. Reyniers, Philip C. Trexler and Robert F. Ervin

Germ-Free Life Applied to Nutrition Studies
James A. Reyniers

120 pages,	7" x 9"
Illustrated	References
\$1.00 per copy	paper cover
\$1.50 per copy	cloth cover

This publication is to be issued at irregular intervals and is primarily intended to report LOBUND studies on Germ-Free Life, Micrurgy and Biological Engineering.
Address: Editor, LOBUND, Notre Dame, Indiana, U. S. A.

Published by
UNIVERSITY OF NOTRE DAME
Notre Dame, Indiana

* Laboratories of Bacteriology, University of Notre Dame